

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1972

N° 74

**THESE**

*Pour le*

**DOCTORAT en MEDECINE**

*(Diplôme d'Etat)*

*INTERET du CONTROLE PLURIQUOTIDIEN  
de la GLYCEMIE dans la SURVEILLANCE  
du DIABETE SULFAMIDO SENSIBLE*

*Par*

*M. Michel JOUBERT*

*Né le 20 AVRIL 1944 à LISIEUX - 14 -*

*Présentée et Soutenue Publiquement le 29 MAI 1972*

**President: M. le Professeur A. VALLA**

**A.C.E.M.C. Editeur**



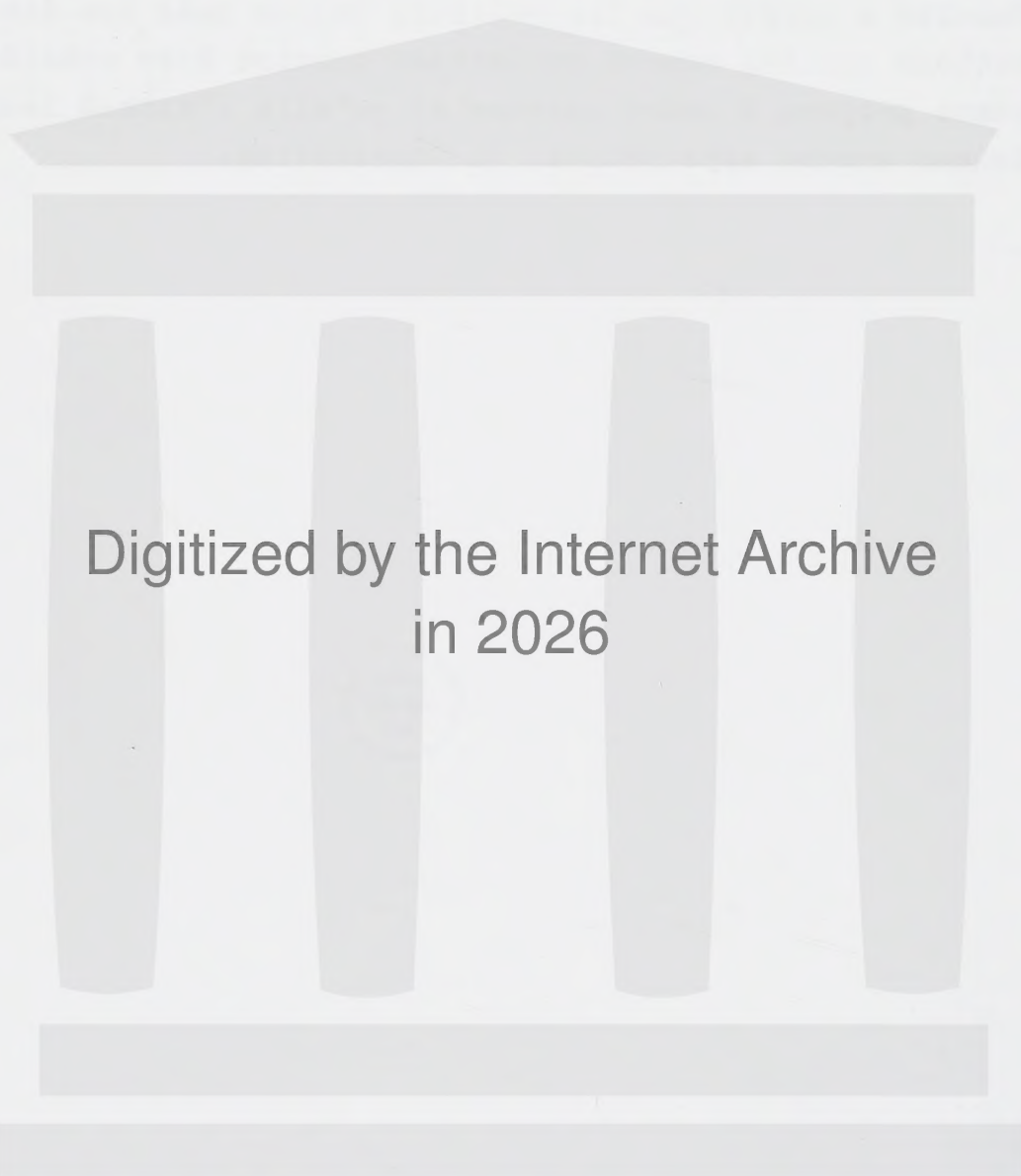


Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie



Par délibération en date du 29 mai 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41550819\\_0013](https://archive.org/details/IA41550819_0013)





A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES AMIS



A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. VALLA

DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

qui m'a fait le grand honneur  
de présider cette thèse

qu'il trouve ici un témoignage  
de mon profond respect, et un  
hommage reconnaissant de son  
enseignement.



A MONSIEUR LE DOCTEUR G. HERAUD

qui a inspiré et dirigé ce  
travail

qu'il veuille trouver ici  
le témoignage de ma reconnaissance  
pour ses précieux conseils,  
et l'expression de ma profonde  
gratitude pour la valeur de  
l'enseignement qu'il m'a prodigué



J'adresse également mes sincères remerciements  
à messieurs les professeurs  
DROSDOWSKY, LOYAU et MOREL

qui ont bien voulu me faire l'honneur  
de juger ce travail



Je tiens à remercier tout le personnel  
du service de cardiologie de l'hôpital  
de Lisieux pour l'aide efficace qu'il  
m'a apportée dans la réalisation de ce  
travail.



## S O M M A I R E

|                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Introduction .....                                                                                                             | 1   |
| Chapître I .....                                                                                                               | 3   |
| Choix des patients .....                                                                                                       | 4   |
| Chapître II .....                                                                                                              | 74  |
| Diététique .....                                                                                                               | 75  |
| Chapître III .....                                                                                                             | 83  |
| Rappel du mode d'action des sulfamides<br>hypoglycémiants .....                                                                | 85  |
| Thérapeutique orale utilisée :<br>le désaglybuzole.....                                                                        | 91  |
| Modalité d'administration du médicament .....                                                                                  | 94  |
| Association avec un biguanide. Bref rappel<br>sur le mode d'action des biguanides<br>Remarques sur le traitement utilisé ..... | 95  |
| Tolérance au désaglybuzole .....                                                                                               | 97  |
| Chapître IV .....                                                                                                              | 98  |
| Surveillance biologique du diabète .....                                                                                       | 99  |
| Chapître V .....                                                                                                               | 120 |
| Place de la sulfamidothérapie dans le<br>traitement du diabète .....                                                           | 121 |
| Bibliographie                                                                                                                  |     |



## I N T R O D U C T I O N

=====

Malgré la somme des travaux qui lui sont consacrés, le diabète demeure une maladie mystérieuse et d'actualité :

- Mystérieuse en ce qui concerne la pathogénie de la maladie. Cependant des données récentes de la biochimie des glucides et des enzymes qui catalysent leur transformation, permettent d'espérer une meilleure compréhension des processus pathologiques constatés dans le diabète, en reliant certaines perturbations métaboliques aux altérations de structure et de fonction au niveau de la paroi capillaire et au niveau des membranes basales.

- D'actualité en raison de son incidence dans la survenue de complications dégénératives, notamment cardio-vasculaires. Et la question qui se pose avec acuité est de savoir si l'équilibration du diabète protège effectivement le diabétique de la survenue de telles complications.

Le dernier point, encore très controversé et qui n'est qu'un corollaire du précédent, est de savoir quels sont, parmi les moyens thérapeutiques mis à notre disposition, ceux susceptibles d'aboutir à ce résultat.

Quoiqu'il en soit des réponses encore fragmentaires et souvent contradiatoires apportées à ces questions, les auteurs sont à peu près unanimes pour reconnaître la nécessité d'une équilibration satisfaisante du diabète afin d'éviter, ou au moins de retarder, l'apparition des complications dégénératives qui font toute la gravité de la maladie depuis que la classique acido-cétose diabétique a vu son pronostic modifié par l'introduction des nouvelles techniques de réanimation.



Ce travail se propose, à partir de trente observations recueillies en milieu hospitalier, d'étudier les critères d'équilibration utilisables dans la pratique quotidienne des diabètes sans acido-cétose traités par le régime et les hypoglycémifiants oraux. Même si la glycémie n'est que le reflet de la maladie, nous insisterons sur la nécessité, à la mise en route du traitement, de sa surveillance pluriquotidienne permettant l'adaptation de la thérapeutique et du régime à chaque cas particulier.



- CHAPITRE I -

CHOIX DES PATIENTS

- 1) Sexe
- 2) Age
- 3) Type du diabète
  - définition
  - complications dégénératives
- 4) Ancienneté du diabète
- 5) Traitement antérieur
- 6) Observations



## CHOIX DES PATIENTS

Nos trente patients hospitalisés, traités par le désa-glybuzole se répartissent ainsi :

### 1) Sexe :

15 hommes

15 femmes

### 2) Age :

Ce sont des diabètes de la maturité, la moyenne d'âge des patients est de 63, 53 ans.

Seuls quatre malades ont moins de cinquante ans.  
(respectivement 37, 46, 46 et 47 ans)

Six malades ont soixante quinze ans ou plus.  
(75, 75, 78, 78, et 80 ans)

### 3) Type du diabète :

Le choix de nos malades s'est limité aux diabétiques du type I de la classification de Dérot, c'est à dire au diabète de l'adulte et du sujet âgé, comme l'atteste la moyenne d'âge de ce groupe. Dans cette variété la dénutrition azotée et l'amaigrissement, la cétose n'apparaissent que de façon occasionnelle : accident évolutif inhabituel et en tout cas transitoire.

Le stade initial du diabète fut souvent difficile à préciser : dans la plupart des cas, la découverte de l'affection résulta d'un examen systématique des urines ; parfois la glycosurie fut recherchée sur l'apparition de la polyurie, de la polydipsie ou polyphagie, ou d'une surinfection cutanée, muqueuse urinaire ou génitale.

Le diabétique de type I est souvent pléthorique ou métapléthorique, notion que nous retrouvons ici chez 26 malades, soit dans la proportion de 86,6 %.



La glycosurie initiale est souvent importante, mais atteste davantage une alimentation défectueuse qu'un trouble métabolique important. La glycémie à jeun initiale est presque toujours comprise entre 1,80 et 3 grammes par litre donc d'emblée démonstrative.

L'acido-cétose très inconstante n'est apparue qu'au décours d'une complication infectieuse, ou d'un jeûne trop sévère, ce qui motivait souvent l'hospitalisation.

Les lipides sanguins sont augmentés dans certains de nos cas. En général il s'agit d'une augmentation portant à la fois sur les lipides totaux, le cholestérol ou les triglycérides mais leur taux est stable. Aucun de nos cas ne comporte une hyperlipidémie à jeun du type de celle décrite par Bagdade avec lactescence du sérum (hyperlipidémie par carence aiguë en lipoprotéine-lipase contemporaine de l'acido-cétose). L'insulinémie (non mesurée chez nos patients) est réputée normale dans ce type de diabète ou augmentée à jeun, et répond à l'hyperglycémie par une élévation intense et déphasée.

La thérapeutique de ce type de diabète est sauf complications, basée sur la diététique et les hypoglycémifiants de synthèse, que nous étudierons plus en détail ultérieurement.

Mais des complications dégénératives restent l'élément péjoratif dans le pronostic à long terme de ces diabétiques. Les unes sont l'expression d'une athéromatose précoce diffuse et intense des artères de gros et moyen calibre

- atteinte tronculaire des artères coronaires
- infarctus du myocarde
- athéromatose des axes artériels jambiers
- gangrène ischémique des membres inférieurs
- athérome des gros vaisseaux à destination céphalique

Les autres reflètent la micro-angiopathie universelle du diabète :

- atteinte artériolaire et capillaire dont l'expression est multifocale
- néphropathie de Kimmelstiel - Wilson
- rétinopathie
- neuropathie (selon la conception de Fagerberg-1959)



L'importance des complications vasculaires s'est accrue durant ces dernières années comme le montre la statistique de Warren et Le Compte. D'après ces auteurs, le nombre de diabétiques qui mourraient de complications vasculaires était de :

|        |            |
|--------|------------|
| 17,5 % | avant 1914 |
| 24,6 % | en 1922    |
| 54,2 % | en 1936    |
| 70 %   | en 1949    |
| 76 %   | en 1955    |

C'est l'accroissement de longévité du diabétique qui rend compte de l'importance croissante prise par les complications vasculaires chez ces patients.

L'inventaire des complications des trente patients de ce groupe permet d'ailleurs de juger de l'importance de celles-ci.

a) Accidents cardio-vasculaires

- artérite des membres inférieurs : retrouvée dans huit cas (observations 4 - 7 - 11 - 20 - 21 - 24 - 25 - 28)
- coronarite : retrouvée dans huit cas également (observations 4 - 5 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 26)
- troubles du rythme : six malades en présentaient (observations 7 - 9 - 11 - 19 - 25 - 28)
- hypertension artérielle : huit cas (observations 1 - 6 - 7 - 9 - 13 - 17 - 23 - 28)
- antécédents d'hémiplégie : trois cas (observations 4 - 6 - 21)

b) Accidents oculaires

Les fonds d'yeux de tous les malades furent observés par le Dr Achdou, ophtalmologiste, qui a dépisté cinq cas de rétinite diabétique :

(observations 4 - 11 - 22 - 29 - 30, avec un diabète datant respectivement de 10, 10, 2, 8 et 20 ans)



c) Accidents d'insuffisance rénale

cinq cas

(observations 5 - 9 - 11 - 15 - 28)

d) Neuropathie

trois cas

(observations 4 - 11 - 29)

L'obésité était présente chez seize malades, dont huit avaient un excès pondéral franchement pathologique : (dans l'observation 6, le poids de la patiente atteignait cent six kilos. Quatre autres femmes dépassaient quatre vingt dix kilos).

Au total, nous avons :

- seize patients pléthoriques
- dix patients méta-pléthoriques, ayant présenté une obésité au cours de leur existence
- quatre patients de poids normal ou amaigris.

Ce sont les observations :

- 2 : diabète apparu à l'âge de 75 ans  
découverte d'un néoplasme de l'angle colique droit
- 5 : diabète découvert dans le service à l'âge de 63 ans  
infarctus du myocarde et néphroangiosclérose
- 21 : petit diabète depuis vingt ans, découvert à l'âge  
de 54 ans  
traité par le régime et les sulfamides
- 24 : diabète mal traité depuis quatre ans chez une  
femme de 62 ans  
artérite des membres inférieurs  
coronarite - fibrillation auriculaire



D'autre part :

- trois malades présentaient un éthylisme patent :  
ce sont les observations 16 - 19 - 25
- trois malades souffraient d'insuffisance respiratoire :  
observations 14 - 16 - 19

Accidents infectieux :

- Infections urinaires : neuf cas  
observations 1-2-4-5-10-17-22-24-26
- Infections cutanées : quatre cas  
observations 6 - 7 - 15 - 23
- Infections respiratoires : trois cas  
observations 14 - 16 - 19

Dans les causes favorisant l'apparition du diabète, nous relevons

- huit cas où l'hérédité diabétique fut retrouvée chez les ascendants ou les collatéraux :  
observations 1 - 3 - 7 - 12 - 14 - 15 - 22 - 29
- la multiparité fut retrouvée deux fois :  
observations 1 (10 enfants)  
et 29 (13 enfants)
- la macrosomie foetale quatre fois  
observations 10 - 15 - 22 - 23

4) Ancienneté du diabète :

Dans ce groupe de trente malades, l'âge moyen de découverte du diabète est de 59,03 ans.

On constate donc qu'ici l'ancienneté du diabète est de 4,5 années en moyenne.

En fonction du délai entre la date de découverte du diabète et la mise en traitement par le désaglybuzole, les malades furent classés en deux groupes :



a) Diabète ancien : dont la découverte remonte à plus d'un an  
17 cas

répartis ainsi :

- découverte entre 1 et 2 ans : 3 cas (10 - 22 - 27)
- découverte entre 2 et 5 ans : 5 cas (13 - 18 - 20 - 24 - 25)
- découverte il y a plus de 5 ans : 3 cas (2 - 6 - 29)
- découverte il y a plus de 10 ans : 6 cas (4-9-11-14-15-21)

b) Diabète récent : dont la découverte remonte à moins d'un an  
13 cas

dont :

- 8 cas découverts dans le service  
(observations 1-3-5-8-12-16-17-26)
- découverte entre 1 et 6 mois : 3 patients (19-28-30)
- découverte entre 6 mois et 1 an : 2 patients (7-23)

##### 5) Traitements antérieurs :

Tout d'abord, en ce qui concerne le régime, même les patients pour lesquels le diagnostic de diabète avait été fait, ne suivaient pas ou suivaient mal un régime dit diabétique, qui d'ailleurs était impossible à reconstituer.

En ce qui concerne la thérapeutique orale

a) Les huit cas découverts dans le service -observations 1 - 3 - 5 - 8 - 12 - 16 - 17 - 26- n'avaient bien entendu jamais reçu de traitement antidiabétique.

b) D'autre part quatre patients diabétiques connus, n'avaient jamais été traités.

(observations 4 - 19 - 24 - 28, dont le diabète était dépisté respectivement depuis dix ans, plusieurs mois, quatre ans et trois mois)



c) Six autres patients avaient interrompu leur traitement, qui consistait en l'association d'un régime et d'une sulfamidothérapie.

Ce sont les observations :

- 7 (1 an de diabète - régime pas suivi - glibenclamide)
- 15 (10 ans de diabète - régime pas suivi - plusieurs sulfamides successivement essayés)
- 20 (2 à 3 ans de diabète - arrêt de tout traitement depuis 5 mois)
- 29 (8 ans de diabète - arrêt de tout traitement depuis 2 ans)
- 25 (4 ans de diabète - régime pas suivi - glybutamide pris irrégulièrement)
- 30 (6 mois de diabète - glybutamide pendant quinze jours seulement)

d) Six malades furent régulièrement traités par les sulfamides

Ce sont les observations :

- 6 glybutamide pendant 8 ans
- 9 chlorpropamide depuis de nombreuses années
- 11 plusieurs sulfamides successivement utilisés pendant 10 ans
- 14 glybutamide pendant treize ans
- 21 glybutamide depuis de nombreuses années
- 27 tolbutamide pendant 2 ans

e) Quatre malades furent traités par les biguanides :

Observations :

- 10 metformine pendant 2 ans
- 13 phenformine (utilisée après un essai de traitement par l'insuline) pendant quatre ans
- 18 phenformine pendant deux ans
- 23 association de metformine et de phenformine pendant 1 an



f) Deux malades furent traités par l'association d'un sulfamide et d'un biguanide.

Ce sont les observations :

- 2 chlorpropamide et phenformine pendant 5 ans après un essai de traitement par la metformine seule.
- 22 tolbutamide et phenformine pendant deux ans

Au total nous avons donc :

- dix-huit malades dont le diabète n'était pas traité à l'entrée dans le service, dont douze n'avaient jamais été traités :

8 découvertes

4 non traités

6 dont le traitement était interrompu

- douze malades déjà sous traitement antidiabétique à l'entrée dans le service, dont :

6 traités par les sulfamides seuls

4 traités par les biguanides seuls

2 traités par l'association d'un sulfamide et d'un biguanide.

## 6) Observations

### OBSERVATION N° 1

Madame Mar..., 67 ans, sans antécédents pathologiques notables, grandemultipare, est hospitalisée pour cholecystectomie.

Au cours du bilan pré-opératoire, on met en évidence l'existence d'un diabète de type I, avec surcharge pondérale (76 kg pour 1,58 m) ; il existe une hérédité diabétique (soeur). Ce diabète n'est pas compliqué :

- il existe certes, comme cela est fréquent chez la femme diabétique, une infection urinaire à streptocoque D, facilement jugulée par le traitement anti-infectieux, mais pas de protéinurie ni d'amputation des fonctions rénales.



- On<sup>ne</sup> retrouve aucun symptôme fonctionnel de la série cardiovasculaire, mais à l'auscultation un petit souffle systolique en écharpe, banal, et des signes électriques témoignant d'une HVG débutante (strain ventriculaire gauche). La palpation des pouls et les oscillations éliminent une artériopathie distale.
- Le fond d'oeil montre une sclérose vasculaire franche mais pas de rétinite diabétique.

Dans ces conditions, le traitement proposé comporte l'association d'un régime hypocalorique, hypoglucidique et pauvre en graisses (en raison de la coexistence d'une hyperlipidémie à 8 g/l), et d'une thérapeutique sulfamidée (désaglybuzole 500 mg par jour).

L'évolution sous traitement est satisfaisante :

les glycosuries sont nulles et les glycémies sont les suivantes :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,10 g |
| 11 h | 1,30 g |
| 18 h | 1,23 g |

Par ailleurs le traitement est parfaitement toléré, comme en témoignent les examens réguliers que la malade subit.

#### OBSERVATION N° 2

Madame TOU... Berthe, 80 ans, est hospitalisée pour anémie et diabète.

#### Bilan du diabète :

- découvert à l'âge de 75 ans
- traité par le chlorpropamide (750 mg par jour) initialement puis, metformine (1 g par jour).
- A l'entrée, la glycémie à jeun était de 1,40 g et la glycosurie de 2,5 g. Acétonurie nulle.



Bilan clinique :

- bilan cardio-vasculaire normal :  
petit souffle systolique en rapport avec l'anémie  
pouls périphériques bien perçus.
- Fond d'oeil :  
Sclérose vasculaire très accusée avec artères très grêles,  
mais pas de lésions typiquement diabétiques.
- Bilan rénal normal :  
urée à 0,29 g/l  
cytochimie urinaire normale

Après traitement par le désaglybuzole (500 mg par jour) et régime standard, les glycémies fractionnées étaient satisfaisantes :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | 1,38 g |
| 11 h 30 | 1,80 g |
| 13 h 30 | 1,56 g |
| 18 h    | 1,21 g |

Les glycosuries et l'acétonurie étaient nulles et la diurèse normale.

En ce qui concerne l'anémie rapportée à une spoliation (3 200 000 globules rouges, avec valeur globulaire à 0,50), son origine révélée par un méloéna, s'avère être une néoplasie de l'angle colique droit qui a justifié une hémicolectomie dont les résultats ont été satisfaisants.

Au total, chez cette femme de 80 ans, hémicolectomisée pour cancer, petit diabète parfaitement équilibré avec un régime standard et désaglybuzole.



### OBSERVATION N° 3

Monsieur Lem... Joseph, 64 ans, est hospitalisé en raison de la survenue d'un épisode de dyspnée paroxystique lié à une insuffisance ventriculaire gauche que l'examen permet de rattacher à un rétrécissement aortique ~~artériel~~ artificiel.

En effet :

- A l'oreille, il existe un souffle systolique au foyer aortique rude, râpeux, irradiant vers les vaisseaux du cou, avec disparition du deuxième bruit. Ce souffle est très bien objectivé par le phonocardiogramme (souffle losangique d'éjection)
- A l'électrocardiogramme : hypertrophie ventriculaire gauche que révèlent également les incidences radiologiques du coeur.
- Ce rétrécissement aortique apparaît peu serré au carotidogramme mais morphologiquement typique (diminution de la pente, ébauche de plateau avec aspect dentelé).

On découvre par ailleurs un diabète tardif (64 ans) chez ce patient pléthorique (80 kg pour 1,68 m), dont le frère est diabétique.

- Le bilan rénal est normal :
  - absence d'albuminurie
  - culot urinaire normal
  - uroculture stérile
  - urée = 0,34 g/l
- Les pouls distaux sont bien perçus
- Le fond de l'oeil ne montre que des artères flexueuses et brillantes

#### Examens complémentaires :

- Cholestérol · 2,89 g/l
- Lipides totaux \* 10 g/l

Ce diabète du type I justifie

- un régime que nous sommes contraints de laisser assez large en raison de l'activité importante du sujet.



- le désaglybuzole prescrit à la dose de 500 mg par jour.

Les glycosuries sont, ou bien nulles, ou bien minimales. Il n'y a jamais eu d'acétone.

Cependant les glycémies restent élevées :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | 1,60 g |
| 11 h    | 1,68 g |
| 13 h 30 | 2,48 g |
| 18 h    | 1,94 g |

Nous pensons que l'augmentation de la dose de désaglybuzole à 750 mg par jour, et la reprise de l'activité musculaire abaisseront ces chiffres glycémiques.

Par la suite l'évolution est assez satisfaisante, tant sur le plan du diabète, que sur le plan cardio-vasculaire, avec un traitement digitalo-diurétique de maintenance.

#### OBSERVATION N° 4

Monsieur Mam... Emile, 78 ans, diabétique depuis dix ans, non traité, présente outre des antécédents d'hémiplégie gauche, des complications majeures :

1) Un pied diabétique avec :

- surinfection à staphylocoques du gros orteil
- neuropathie des orteils objectivée par l'abolition de la sensibilité profonde (nette diminution de la sensibilité au diapason.)
- artériopathie distale  
même les pouls tibiaux et pédieux ne sont pas perceptibles ; les oscillations sont très médiocres au tiers inférieur des jambes.  
Il existe des calcifications des fémorales à la radiographie.



2) Une coronarite objectivée par des altérations de la repolarisation à l'ECG, mais sans signes fonctionnels patents.

3) Une rétinopathie diabétique au stade IV, avec artères grêles, flexueuses et petites hémorragies.

Le fonctionnement rénal est normal. Cependant on retrouve à l'admission une importante infection urinaire multibactérienne (para-colibacilles, entérocoques, protéus), dont on sait la fréquence chez de tels sujets.

Dans ces conditions le traitement initial a comporté l'insulinothérapie (trois injections quotidiennes de huit unités). Les glycosuries variaient entre 2,5 et 5 g par litre, et l'acétonurie demeurait nulle.

Les glycémies restaient élevées :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | 1,86 g |
| 11 h    | 1,56 g |
| 13 h 30 | 2,62 g |
| 18 h    | 2,13 g |

L'infection urinaire fut bien jugulée par la gentamycine. En raison du type de diabète, nous pensions pouvoir prendre le relais avec le régime associé aux hypoglycémifiants oraux ; un essai fut tenté avec 500 mg puis 750 mg de désaglybuzole par jour.

La glycosurie était modérée, l'acétonurie toujours nulle, mais les glycémies restaient élevées :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,62 g |
| 11 h | 2,13 g |
| 18 h | 2,63 g |

La survenue d'une diarrhée importante nous fit envisager le changement de la sulfamidothérapie orale (bien que la responsabilité du désaglybuzole ne fût pas entièrement démontrée sur un tel terrain). Mais ce patient indiscipliné quitta le service avant que la modification thérapeutique envisagée fût



mise en route.

En résumé : Echec de la thérapeutique orale chez un patient indiscipliné, âgé, dont le diabète connu depuis dix ans n'avait jamais été traité, et qui présentait déjà des complications majeures.

### OBSERVATION N° 5

Monsieur Dup... Charles, 63 ans, coronarien de longue date (il a présenté un infarctus du myocarde il y a plusieurs années) est admis dans le service en insuffisance cardiaque.

- Les données de l'examen lors de l'admission sont les suivantes :

- une dyspnée avec orthopnée
- une tachyarythmie complète vers 160 - 170 par minute confirmée à l'électrocardiogramme.
- une augmentation du volume cardiaque à la radiographie du thorax.

- Sur le plan biologique on notait en même temps une albuminurie importante (à 6 g/l) et un taux d'urée élevé (0,60 puis 0,80 g/l).

Nous rapportons ces taux élevés, jusqu'à preuve du contraire, à l'insuffisance cardiaque, et par conséquent les diurétiques ne sont pas contre-indiqués.

- Enfin on découvre chez Monsieur Dup... un diabète sucré (glycémies à 1,87 g/l à jeun, glycosuries entre 5 et 7 g/l)

- On perçoit bien les artères poplitées, mais non les pédieuses et les tibiales postérieures.

Les oscillations demeurent passables aux deux mollets

- Le fond d'oeil montre

- des cristallins un peu troubles
- des artères de trajet sinueux, de calibre grêle, d'aspect brillant, scléreux.



- Le culot urinaire ne montre que de rares hématies et cylindres granuleux, et quelques cellules épithéliales

Epreuves d'élimination de la PSP

- après 15 minutes : 12 %
- après 70 minutes : 36,5 %

Le traitement comporte, outre la restriction sodée, et la thérapeutique digitalo-diurétique, le traitement du diabète qui comprend :

- un régime standard
- 750 mg de désaglybuzole par jour
- 50 mg de phenformine à midi

Sous l'influence du traitement, les glycosuries et l'acétonurie sont nulles ; les glycémies sont les suivantes :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | 1,34 g |
| 11 h    | 1,81 g |
| 18 h 30 | 0,91 g |

L'équilibre du diabète paraît satisfaisant.

Par ailleurs, l'évolution cardio-respiratoire est favorable.

On note à la sortie du service

- un très bon confort respiratoire
- des bases pulmonaires libres
- pas de douleur angineuse
- un coeur irrégulier vers 80/mn
- la pression artérielle se maintient vers 16 / 8
- la radiographie de contrôle montre que le coeur a repris des dimensions pratiquement normales.
- l'électrocardiogramme confirme l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, et montre une ischémie sous-épicaire antéro-latérale.
- l'urée sanguine est redescendue à 0,37 g/l et les urines ne contiennent plus d'albumine.



En résumé : sujet de 63 ans, coronarien en insuffisance cardiaque, chez lequel on a découvert un diabète. L'association d'un régime et d'hypoglycémifiants oraux a donné des résultats satisfaisants.

#### OBSERVATION N° 6

Madame Det... Hélène, 66 ans :

- Diabétique depuis 1961. Traitée auparavant par Régime et Carbutamide (1,50 g par jour)
- Obèse : 106 kg
- Antécédents d'hémiplégie gauche en 1965, laissant des séquelles neurologiques.

Adressée pour eczéma surinfecté vulvaire, sous-mammaire et inguinal bilatéral.

Le bilan d'entrée montre :

- des bruits du coeur normaux
- une pression artérielle à 17/10
- pas d'angor clinique

Mais, l'électrocardiogramme montre quelques troubles de la repolarisation.

Le cliché du thorax est normal.

- les pouls jambiers sont mal perçus en raison d'oedème des membres inférieurs, mais les oscillations sont très correctes.
- fond d'oeil : sclérose vasculaire accusée, mais pas de rétinopathie diabétique.

Bilan du diabète :

- pas de diabète familial connu
- glycémie à 2,60 g
- glycosuries à 24 g



En raison d'une polyurie et de brûlures à la miction, des urocultures sont pratiquées à deux reprises : elles reviennent stériles.

Comme le diabète était mal équilibré avec le carbutamide, on traite Madame Det... par :

- le régime (comportant 100 g de pain et 200 g de féculents par jour)
- Désaglybuzole (500 mg puis 750 mg par jour)
- Phenformine (100 mg par jour)

Les glycosuries deviennent nulles ou pratiquement nulles, alors que les glycémies fractionnées demeurent assez élevées (1,86 - 2,06 - 2,00 g).

#### Au total

Résultats insuffisants sur une patiente de 66 ans présentant

- une obésité majeure
- un eczéma surinfecté
- une hypertension artérielle
- des signes nets de sclérose vasculaire

#### OBSERVATION N° 7

Madame Mes... Hélène, 72 ans, présente :

- Un diabète, découvert il y a un an, et traité par le glibenclamide.

Ce diabète présente un caractère familial (la mère et les deux soeurs sont diabétiques).

- Une obésité, de caractère familial également (deux soeurs jumelles sont atteintes du même syndrome). Cette obésité nous frappe par sa topographie qui respecte les extrémités (face, avant-bras, jambes). Par contre la déformation est



majeure au niveau de l'abdomen, des cuisses, du siège et des deux bras.

- Une très grosse arthrose, extrêmement destructive, mais avec une décalcification évidente des deux genoux.

Le diabète fut traité :

- par le régime                    pain, 100 g    par jour  
                                     féculents pesés cuits, 200 gr par jour
- et les hypoglycémiants oraux
  - désaglybuzole 3 comprimés par jour  
                                     soit 750 mg
  - phenformine 50 mg par jour au moment  
                                     du déjeuner

Les glycosuries sont nulles, et les glycémies sont les suivantes :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | = 1,81 |
| 11 h    | = 2,24 |
| 13 h 30 | = 2,01 |
| 19 h 30 | = 1,76 |

Par ailleurs le bilan cardiologique montre :

- un coeur en arythmie complète
- une pression artérielle à 21/10
- des oscillations médiocres aux membres inférieurs.

L'électro-cardiogramme confirme

- l'arythmie complète par fibrillation auriculaire
- un rythme ventriculaire vers 80

Il montre en outre

- un bloc incomplet droit
- une insuffisance coronaire chronique
- une hypertrophie ventriculaire gauche confirmée par la radiographie du thorax.

Fond d'oeil :

Artères grêles et scléreuses, mais pas d'atteinte de rétinite diabétique.



Bilan rénal :

- urée normale : 0,21
- légère albuminurie : 0,05 g/l
- présence de cylindres hyalins
- uroculture stérile

Examens complémentaires :

- Numération formule sanguine : normale
- Vitesse de sédimentation : 27 -54
- Electrophorèse des protéines : normale
- Acide urique : 46 mg
- Cholestérol : 1,64 g/l
- Lipides totaux : 6,6 g/l

Au total : Résultats insuffisants chez une patiente de 72 ans présentant

- une obésité et un diabète de caractère familial et des altérations cardiovasculaires importantes

traitée

- d'une part par le régime et les hypoglycémifiants oraux
- d'autre part par le thérapeutique digitalo-diurétique.

OBSERVATION N° 8

Madame Ast... Alice, 62 ans, est hospitalisée pour insuffisance coronarienne.

Bilan cardiologique :

La patiente décrit des douleurs sous le sein gauche de caractère spontané, mais non convaincantes.

- A l'auscultation : bruits de cœur normaux  
pression artérielle à 18/10
- Electrocardiogramme : rythme sinusal vers 80  
conduction auriculo-ventriculaire normale  
inversion de l'onde T en V2 V3  
aplatissement de l'onde T en V4



Ces signes confirment l'insuffisance coronaire avec ischémie antéroseptale.

Le bilan biologique nous permet de découvrir chez Madame Ast. un diabète. La glycémie, à jeun, est à 1,94 g et il existe une petite glycosurie intermittente.

L'épreuve de l'hyperglycémie provoquée orale donne les résultats suivants :

|          |        |
|----------|--------|
| - 0      | 1,78 g |
| - 30 mn  | 2,28 g |
| - 1 h    | 3,24 g |
| - 1 h 30 | 3,20 g |
| - 2 h    | 3,10 g |
| - 3 h    | 2,64 g |
| - 4 h    | 1,71 g |

Bilan clinique :

- dans les urines :

- traces d'albumine
- urée : 0,31 g

- les oscillations des membres inférieurs sont satisfaisantes

- fond d'oeil :

Sclérose vasculaire assez nette, mais pas atteinte appréciable de la rétine.

Il s'agit bien évidemment d'un diabète de type I.

On traite par le régime standard et par le Désaglybuzole 250 mg par jour.

Les glycosuries étaient nulles ou faibles ( $< 2,50$  g). Les glycémies sont les suivantes :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | 1,52 g |
| 11 h    | 1,93 g |
| 18 h 30 | 1,28 g |



Mais la survenue après le déjeuner d'une érubescence paroxys-  
tique, attribuée au Désaglybuzole (après la prise du deuxième  
comprimé) fit interrompre cette thérapeutique.

Le Désaglybuzole fut alors remplacé par le Glibenclamide  
(5 mg par jour). L'équilibre obtenu avec cette nouvelle dro-  
gue fut identique à celui précédemment observé.

Examen complémentaire :

- cholestérol : 2,26 g
- lipides totaux : 11 g

Au total

Patiente de 62 ans, hypertendue,

- présentant une coronarite et des signes de sclérose  
vasculaire (mise en route d'une thérapeutique anticoagulante  
efficace)

- découverte d'un petit diabète du type 1  
traité par le régime et les sulfamides hypoglycémiants  
Petite érubescence paroxystique attribuée au Désagly-  
buzole

Glycémies assez satisfaisantes avec le Glibenclamide.

OBSERVATION N° 9

Madame Lem... 78 ans, est hospitalisée pour bradyarythmie et  
diabète.

Le médecin traitant avait en effet constaté chez sa patiente  
un net ralentissement du pouls lors de sa dernière consulta-  
tion.

Dans le service, pendant une semaine, nous n'observons ni ma-  
laise, ni syncope, ni dyspnée.



Le coeur est normal à l'auscultation, en dehors d'un petit soufflesystolique non lésionnel.

La pression artérielle est élevée à 20/8 puis 23/8

Les oscillations sont médiocres au niveau des jambes.

Le fond d 'oeil ne montre qu'une sclérose vasculaire banale

La radiographie du thorax, montre un coeur discrètement augmenté de volume, une aorte calcifiée et en position para-médiane gauche une image ronde, calcifiée, que nous attribuons à l'existence d'un nodule thyroïdien endothoracique calcifié

L'électrocardiogramme était initialement banal :

- rythme sinusal vers 60
- conduction A/V/ normale
- complexes ventriculaires sub-normaux
- quelques anomalies des ondes P, type hypertrophie auriculaire gauche
- nette inversion de l'onde T en  $V_3 - V_4 - V_5$ ,  
indicateur d'une insuffisance coronaire infra-clinique

En raison de la bradycardie signalée, on a très étroitement surveillé Madame Lem... On peut ainsi saisir au moins deux épisodes pendant lesquels le rythme cardiaque était descendu vers 30 pulsations minute, avec des pauses très longues, impressionnantes. Ce type spécial de bloc auriculo-ventriculaire intermittente fut traité dans un premier temps par 5 mg d'isoprénaline 8 fois par jour, en convenant d'envisager la pose d'un "pace-maker" si des syncopes venaient à se produire en dépit du traitement.

#### Bilan du diabète

Celui-ci, connu depuis plus de vingt ans, fut traité par de nombreux sulfamides successivement utilisés (le dernier était le chlorpropamide, à raison de 250 mg par jour).



Dans le service, nous soumettons Madame Lem... au régime diabétique standard (auquel la patiente indisciplinée faisait de fréquents écarts). Elle recevait en outre 500 mg par jour de désaglybuzole. Les contrôles urinaires montrent l'absence d'acétone, et une glycosurie très faible intermittente.

Cependant les glycémies demeurent élevées :

|      |   |        |
|------|---|--------|
| 7 h  | : | 1,92 g |
| 11 h | : | 3,04 g |
| 13 h | : | 2,44 g |
| 17 h | : | 1,98 g |

Toutefois il existe une insuffisance rénale

- L'urée sanguine s'élevait à 1,15 g/l au début de l'hospitalisation, et nous avons noté une petite albuminurie à 0,11 g/l avec un culot urinaire normal.

- Uroculture stérile

- Ionogramme, numération formule sanguine, et vitesse de sédimentation normaux.

L'urée sanguine est redescendue à 0,58 g/l en fin de séjour.

Cette malade présente donc certainement une néphro-angiosclérose.

#### Au total

Résultats insuffisants chez une patiente de 78 ans

- diabétique depuis vingt ans
- pléthorique
- indisciplinée

qui présente

- une insuffisance rénale, due à une néphro-angiosclérose.
- une coronarite
- un bloc auriculo-ventriculaire intermittent.



## OBSERVATION N° 10

Madame Yvonne Dje..., 57 ans, hospitalisée auparavant à Caen, s'est révélée atteinte d'un infarctus du myocarde et a été adressée en raison de ce que le moment n'était pas opportun pour entreprendre des explorations radiologiques de ses artères.

### En ce qui concerne le diabète :

La découverte de cette maladie date de deux années (vers l'âge de 55 ans).

Pas d'antécédents familiaux connus.

Trois maternités. Le dernier enfant pesait 9 livres à la naissance. Comme l'artérite est apparue à l'âge de 47 ans, on peut penser qu'un état "pré-diabétique" existait dès ce temps.

On a traité Madame Dje... par :

- régime du type habituel
- Désaglybuzole 500 mg par jour
- Metformine 2 g par jour

Les résultats sont bons :

- glycosuries minimales ou absentes
- jamais d'acétone dans les urines
- glycémies :

7 h : 1,12 g  
11 h : 1,15 g  
13 h : 1,80 g  
17 h : 1,51 g

On peut considérer ce diabète comme correctement équilibré.

### Bilan cardiologique :

Cœur normal à l'auscultation

Pression artérielle 13/8

Radiographie du thorax : volume cardiaque sub-normal

Electrocardiogramme : rythme sinusal vers 70



conduction A/V normale  
en D.2, D.3, V.F. image d'un infarctus  
du myocarde postérieur  
en V.5, V.6, ondes T négatives  
images d'ischémie latérale

Madame Dje... n'a jamais eu mal dans la poitrine. L'image de l'infarctus est cependant suggestive d'une constitution récente mais l'infarctus indolore n'est pas rare chez le diabétique. On prescrit à Madame Dje... : repos au lit, fauteuil, chaise longue et une thérapeutique anticoagulante efficace.

#### Bilan artériel :

Du côté droit, le pouls fémoral est absent, de même que le pouls poplité. Les oscillations sont nulles à la jambe et à la cuisse. Une petite lésion trophique du gros orteil, douloureuse, est présente.

Du côté gauche, on perçoit les battements de l'artère fémorale mais ils sont affaiblis. Les oscillations sont abolies dès le tiers inférieur de la cuisse. Il n'y a pas de trouble trophique. On ne perçoit pas de souffle sur le trajet des artères. On note sur les jambes de multiples cicatrices qui sont certainement celles d'un *echtyma*.

Fond d'oeil : les artères paraissent de calibre rétréci, dans leur ensemble, mais il n'y a pas de rétinopathie notable. On note cependant un exsudat près de la papille droite.

Le traitement de l'artérite fut limité aux anti-coagulants et à la Complamine (450 mg par jour).

Chez cette malade dont l'oblitération artérielle est haute, probablement iliaque, il semble opportun de faire une aortographie afin d'apprécier les ressources chirurgicales. Mais il semble que cet examen ne puisse être prévu avant un délai de trois à six mois, du fait de l'infarctus du myocarde.



Bilan rénal :

Urée : 0,30 g  
P.S.P. : après 15 mn : 21 %  
          après 70 mn : 39 %  
Cléarence de l'urée : 105 ml  
Cléarence de la créatinine : 130 ml

Comme très souvent chez la femme diabétique, on a décelé une infection urinaire : pyurie avec, à la culture, des bacilles de FRIEDLANDER.

Les urines furent stérilisées après dix jours de traitement par la Colistine.

Examens complémentaires :

Réactions de B.W. : négatives  
Cholestérol : 2,06 g  
Lipides totaux : 4,9 g  
Potassium : 194 mg  
Transaminases S.G.O.T. -lors de l'admission- : 7 unités  
Numération formule sanguine : globules rouges 3 790 000  
                                          globules blancs 9 200  
                                          P.N. = 38 %  
Vitesse de sédimentation : 45 - 82

Radiographie des membres inférieurs : pas de calcification sur les trajets artériels.

En raison de l'aggravation de l'artérite (apparition d'un syndrome douloureux intolérable, de troubles trophiques de la jambe droite avec sphacèle total du cinquième orteil), la malade est revenue au bout de deux mois, et il fallut, avec son accord, envisager une amputation haute, au tiers supérieur de la cuisse droite.

En résumé : Diabète correctement équilibré sur le plan biologiques chez une femme de 57 ans, présentant des complications vasculaires majeures :  
- infarctus du myocarde  
- artérite des membres inférieurs nécessitant l'intervention.



## OBSERVATION N° 11

Monsieur Van..., 70 ans, diabétique depuis dix ans, présente des complications majeures :

### 1) Un pied diabétique avec

- des lésions nécrotiques très douloureuses au niveau de la face dorsale du gros orteil gauche, du tendon d'Achille et du talon.

Ces lésions ne paraissent pas surinfectées.

#### - L'artérite distale patente

- à gauche, côté le plus douloureux, on ne perçoit pas l'artère poplitée, ni la pédieuse, ni la tibiale postérieure.

Les oscillations sont pratiquement abolies au tiers supérieur de la jambe. Elles sont affaiblies au tiers inférieur de la cuisse.

- à droite on sent les battements de l'artère poplitée, mais non les artères distales.

Les oscillations, diminuées au tiers moyen de la jambe, sont nulles au tiers inférieur. Cependant de ce côté, il n'existe ni trouble trophique, ni douleur.

#### - Radiographie des membres inférieurs :

Le réseau fémoral est entièrement calcifié. Par contre on ne voit pas de calcifications au niveau des axes jambiers et au niveau des pieds.

#### - La neuropathie des membres inférieurs

depuis longtemps Monsieur Van... a une difficulté à la marche qui n'appartient pas au domaine de l'artérite. Il s'agit d'une faiblesse des deux cuisses et d'une difficulté à conserver la station debout prolongée.

On avait noté antérieurement des signes neurologiques qui persistent toujours parmi lesquels :

- une abolition des réflexes achilléens
- une nette diminution de la sensibilité au diapason
- une abolition du réflexe rotulien droit



## 2) Une coronarite infra-clinique

Monsieur Van... a eu autrefois un épisode de flutter. Il ne se plaint que d'une légère dyspnée d'effort.

L'auscultation montre un souffle en écharpe, banal.

Le coeur est augmenté de volume à la radiographie et l'électrocardiogramme révèle un bloc auriculo-ventriculaire partiel, une hypertrophie ventriculaire gauche, et des symptômes d'insuffisance coronaire.

## 3) Une rétinopathie diabétique

L'examen du fond d'oeil révèle en effet, outre des cristallins un peu troubles, des artères brillantes, scléreuses.

De plus il existe quelques petites hémorragies, et exsudats, qui témoignent d'un début de rétinite.

Le fonctionnement rénal est également pathologique.

Monsieur Van... compte d'ailleurs dans ses antécédents plusieurs épisodes de goutte.

- L'uricémie est à 93 mg/l

- L'albuminurie est importante = 1,76 - 2,80 g/l

- Le culot urinaire contient quelques cylindres granuleux et quelques cristaux d'acide urique.

- L'uroculture est stérile

- L'urée est à 0,46 g/l

- Epreuve à l'élimination de la P.S.P. :

après 15 mn = 7,5 %

après 70 mn = 34,5 %

Le diabète est apparu à l'âge de 60 ans, dans un contexte de pléthore. Il a fait l'objet de plusieurs tentatives de traitement par le régime et les sulfamides hypoglycémiants. Malheureusement l'observation du régime fut peu scrupuleuse chez ce patient assez indiscipliné, qui conservait malgré ses infirmités de fâcheuses habitudes alimentaires.

Nous avons traité Monsieur Van... par le "régime" (pas aussi strict que nous l'aurions souhaité) et 500 mg de désaglybuzole



Les glycosuries, et l'acétonurie sont nulles, le volume des urines est normal. Cependant les glycémies demeurent élevées :

7 h = 1,90 g  
11 h = 1,86 g  
13 h = 2,85 g  
18 h = 1,60 g

La prescription de biguanides semble à priori délicate, car Monsieur Van.. est déjà incommodé par de la diarrhée.

Nous envisageons augmenter la posologie du sulfamide à 750 mg par jour.

Examens complémentaires :

- Cholestérol = 2,54 g  
- Lipides totaux = 9,4 g

En résumé : Echec de la thérapeutique orale chez un malade de 70 ans, pléthorique, qui suivait mal son régime, et qui présentait des complications majeures. Celles-ci constituaient peut-être une indication à l'insulinothérapie.

OBSERVATION N° 12

Madame Tar... 46 ans, est hospitalisée pour anémie :

A l'admission 2 970 000 globules rouges  
valeur globulaire à 0,74

Cette anémie attribuée à d'abondantes métrorragies fut rapidement corrigée.

Le diabète fut découvert dans le service.

Il s'agit d'un diabète de type I, relativement tardif, survenant dans un contexte de pléthore (la patiente a pesé 83 kg) Les signes révélateurs ont été un amaigrissement (poids actuel 74,500 kg), avec conservation de l'appétit et exagération de la soif. De plus on retrouve la notion d'un antécédent diabétique maternel.



## Bilan du diabète :

La patiente n'a jamais eu de diarrhée, ni de crises douloureuses abdominales.

La radiographie de l'abdomen sans préparation ne montre pas de calcifications pancréatiques.

Ce diabète du type I n'est pas compliqué :

- le bilan cardio-vasculaire est normal
  - sur le plan clinique (une discrète élévation de la pression artérielle est cependant notée).
  - sur le plan radiologique
  - l'électrocardiogramme est également normal.
- Le fond d'oeil est sensiblement normal : artères un peu brillantes, pas de rétinopathie.
- Les fonctions rénales sont normales.

L'état général est bon.

Le foie cependant est augmenté de volume : il déborde de trois travers de doigts, et paraît ferme, non douloureux.

La coloration des téguments est normale sauf au niveau de la face où il existe une éruption d'acné rosacée.

Cette discrète hépatomégalie semble due à une imprégnation d'origine exogène : les tests hépatiques de floculation sont modérément perturbés.

L'électrophorèse des protéines est sensiblement normale.

Dans ces conditions le traitement proposé comporte :

- le régime : 200 g de pain, 200 g de féculents par jour ;
- 500 mg de désaglybuzole par jour.

Sous l'influence du traitement, les glycosuries sont nulles (ou exceptionnellement minimales), et l'acétonurie constamment absente.

Les glycémies sont encore imparfaites :

|      |      |
|------|------|
| 7 h  | 1,56 |
| 11 h | 1,48 |
| 13 h | 1,86 |
| 18 h | 1,44 |



On propose au médecin traitant de donner 750 mg par jour de désaglybuzole et éventuellement d'adjoindre au sulfamide 50 à 100 mg par jour de phenformine s'il ne se produit <sup>pas</sup> de troubles digestifs sous biguanides.

Au total : Résultats moyens sur un diabète de type I, non compliqué découvert chez une femme de 46 ans, métabolique. Ces résultats pourraient être sensiblement améliorés par un régime encore plus strict, et une légère augmentation de la posologie des hypoglycémifiants oraux utilisés.

### OBSERVATION N° 13

Monsieur Pic... 51 ans, nous est adressé pour bilan d'un diabète apparu à l'âge de 47 ans.

Parmi les facteurs prédisposants, nous relevons :

- une obésité : 98 kg pour 1,68 m
- l'hérédité : diabète maternel
- un traitement antérieur par le cortancyl, motivé par le diagnostic supposé de sclérose en plaques, non confirmé ultérieurement.

Ce diabète semblait assez instable.

- le malade avait été insuliné antérieurement (les doses auraient atteint 60 unités par jour) sans apporter semble-t-il un confort et un équilibre satisfaisants.
- Avant l'hospitalisation le patient ne recevait que 100 mg de phenformine par jour.

A l'admission, les glycosuries étaient importantes (50 g/l), ainsi que l'acétonurie.

Bilan général :

- coeur normal à l'auscultation
- il n'y a pas de douleur dans la poitrine



- on perçoit bien les artères pédieuses et tibiales postérieures des deux côtés.
- la pression artérielle paraît se stabiliser vers 17/10
- Radiographie du thorax : coeur de dimension normale
- Electrocardiogramme : rythme sinusal à 75  
conduction A/V normale  
axe = + 45°  
petits signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

#### Fond d'oeil :

- du côté droit : prothèse (après énucléation post-traumatique)
- du côté gauche : nygstatus, pas de rétinite.  
Sclérose vasculaire modérée.

#### Fonctions rénales :

- urée = 0,35 g/l
- culot urinaire normal
- traces d'albumine non dosables.

#### Examens complémentaires :

- numération formule sanguine et vitesse de sédimentation normales.
- phosphatases acides et alcalines normales
- cholestérol = 2,50 g/l
- la radiographie de l'abdomen, sans préparation, ne montre pas de calcifications pancréatiques.

Nous considérons à priori qu'il s'agit d'un diabète de type I, survenant à 47 ans, chez un sujet pléthorique et nous le traitons par :

- un régime comprenant 150 g de pain par jour  
200 g de féculents pesés cuits
- 250 g de désaglybuzole par jour
- 50 mg de phenformine à midi.



Ce traitement a permis de faire disparaître complètement les glycosuries et l'acétonurie, et les glycémies de contrôle sont satisfaisantes.

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,10 g |
| 11 h | 0,86 g |
| 17 h | 0,96 g |

Elles contrastent avec les glycémies notées peu après l'admission. Celles-ci atteignaient alors respectivement :

1,92 g , 1,84 g et 1,57 g

Monsieur Pic... ne pesait plus que 87 kg à l'issue de l'hospitalisation.

Au total : Equilibre glycémique satisfaisant obtenu chez un patient de 51 ans avec une faible posologie de désaglybuzole et de pherformine, associée au régime hypoglycémique et hypocalorique.

#### OBSERVATION N° 14

Monsieur Cha... 73 ans, est hospitalisé pour dyspnée et diabète.

Lors de l'admission la dyspnée majeure en imposait pour un oedème pulmonaire, et le patient fut traité par saignée, lanatoside C, et théophylline-éthylène-diamine.

La radiographie pulmonaire faite au lit montrait une hypertrophie ventriculaire gauche, et des opacités pulmonaires du type "poumon cardiaque".

L'albuminurie atteignait 2,30 g/l

Le lendemain, la dyspnée apparaît en rapport non seulement avec une insuffisance ventriculaire gauche, mais aussi avec une bronchite aiguë avec expectoration purulente (flore : proteus et staphylocoques). Le traitement antibactérien et tonicardiaque a permis une nette régression de la dyspnée.



L'albuminurie s'est également abaissée à 0,27 g/l.

#### Bilan du diabète :

La découverte remonte à treize ans, soit à l'âge de 60 ans. L'hérédité diabétique est patente : mère et grand-père diabétiques. Le sujet est obèse, et le diabète était mal équilibré avec le glybutamide prescrit avant l'hospitalisation.

#### A l'examen :

- Bruits du coeur normaux, réguliers, un peu sourds.
- Hypertrophie ventriculaire gauche confirmée à la radiographie du thorax et à l'électrocardiogramme.
- Pression artérielle : 16/10
- Pouls pédieux et tibiaux postérieurs difficilement perceptibles
- Les deux chevilles sont le siège d'importantes lésions dermatologiques (dermite ocre).
- Oscillométrie : excellente au tiers supérieur des deux jambes  
médiocre au tiers inférieur des deux jambes.

#### Fond d'oeil :

- sclérose vasculaire franche
- pas de rétinite

#### Fonctions rénales :

- urée = 0,78 g/l puis 0,64 g/l
- culot urinaire : quelques cylindres granuleux
- nous avons vu déjà qu'il existait une albuminurie ;  
une petite atteinte rénale est donc présente.

#### Examens complémentaires :

- Cholestérol = 1,80 g, lipides totaux = 6,9 g/l



Nous considérons ce diabète métabolique tardif comme un diabète de type I, et entreprenons un traitement par :

- un régime standard
- 500 mg de désaglybuzole par jour
- 100 mg de phenformine par jour.

Les glycosuries deviennent minimales ou nulles, et les glycémies fractionnées sont les suivantes :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,48 g |
| 11 h | 2,04 g |
| 18 h | 2,26 g |

La correction du diabète n'est donc que partielle mais paraît bien meilleure avec ce traitement qu'avec le glybutamide précédemment prescrit. On peut espérer qu'avec la reprise d'une certaine activité musculaire les glycémies seront encore moins élevées.

Si les glycémies demeurent supérieures à 1,50 g/l on conseille d'augmenter la posologie de désaglybuzole à 750 mg par jour

#### OBSERVATION N° 15

Madame Pet...: Andrée, 60 ans, dont le diabète était connu depuis 10 ans, est hospitalisée en raison du développement d'énormes ulcères de jambe, accompagnés de lymphangite et de suppuration locale.

Il existe chez cette patiente

- une hérédité diabétique (père)
- un excès pondéral : 84 kg
- une macrosomie foetale : (deux enfants de 9 livres).

#### Examen clinique :

Le caractère extensif, térébrant et nécrotique des ulcères jambiers s'expliquait de par le terrain diabétique (les prélèvements ont montré la présence de staphylocoques dorés).



Après une forte antibiothérapie générale et locale, la lymphangite a disparu, et nous avons pu percevoir le battement des artères pédieuses et tibiales postérieures des deux côtés. Il n'existait donc pas d'artérite sous-jacente.

Par ailleurs, en dehors d'une fort grosse aorte déroulée, athéromateuse, le bilan cardiologique est sensiblement normal.

#### Bilan rénal :

Nous découvrons une infection urinaire à colibacilles et entérocoques. La stérilisation de cette infection urinaire chronique, fréquente chez la femme diabétique, fut obtenue après un traitement par la colistine.

- l'albuminurie, constante varia de 0,25 à 0,88 g/l
- l'urée, initialement à 0,22 g/l, s'est élevée à 1,18 g/l, pour redescendre à 0,60 g/l.

L'atteinte rénale comporte donc outre l'infection, une insuffisance rénale très probablement par néphrite chronique interstitielle, dont l'aggravation est conditionnée par la poussée infectieuse.

#### Examens complémentaires :

- Numération formule sanguine = 3 120 000 globules rouges  
10 400 globules blancs  
dont 68 % de polynucléaires  
neutrophiles.

Nous attribuons l'anémie à l'insuffisance rénale par néphrite chronique interstitielle.

La malade a reçu en cours d'hospitalisation deux transfusions de sang déplasmatisé.

- Radiographie de l'abdomen sans préparation :
  - pas de calcification pancréatique décelable
  - pas de calcul rénal visible.



Comme le diabète était apparu à l'âge de 50 ans chez une femme pléthorique (qui avait déjà reçu de nombreux sulfamides hypoglycémiants), nous avons essayé de traiter cette patiente par le régime standard, et le désaglybuzole à la posologie de 500 mg par jour.

Les glycosuries persistaient, parfois même on retrouvait une acétonurie, et les glycémies demeuraient élevées :

|      |      |
|------|------|
| 7 h  | 2,16 |
| 11 h | 3,20 |
| 17 h | 2,48 |

Aussi en raison de l'infection il a fallu rapidement substituer au traitement oral l'INSULINE (8 unités d'insuline ordinaire quatre fois par jour, puis trois fois par jour).

L'acétonurie disparut, et on ne trouvait que des traces de sucre dans les échantillons d'urines journalières.

Les glycémies devenaient :

|         |      |
|---------|------|
| 7 h     | 1,10 |
| 11 h    | 1,54 |
| 13 h 30 | 2,16 |
| 17 h    | 1,65 |

L'équilibration du diabète est assez difficile à suivre chez Madame Pet... sur les seules glycosuries en raison de l'insuffisance rénale

Cependant nous pensions pouvoir conseiller au médecin traitant, de remplacer progressivement l'insuline par

- 500 mg de désaglybuzole par jour
- 50 mg de phenformine à midi

et de soumettre sa patiente au régime standard.

Au total : Dans un premier temps, échec de la thérapeutique orale chez une femme de 60 ans qui avait d'énormes ulcères de jambes surinfectés, une infection urinaire, avec néphrite chronique interstitielle.



## OBSERVATION N° 16

Monsieur Veil... Marcel, 73 ans, fut adressé pour complications pulmonaires post-grippales.

Il existait à l'entrée :

- une hyperthermie à 39°
- ~~de~~ gros signes à l'auscultation disséminés dans les deux champs
- une dyspnée
- une expectoration purulente.

La radiographie pulmonaire n'a pas montré de foyer, mais des opacités nuageuses des deux poumons.

L'examen des crachats a montré une flore poly-microbienne abondante (staphylocoques dorés pathogènes, pneumocoques, streptocoques, levures).

Mais surtout, cette infection pulmonaire a décompensé un diabète, semble-t-il méconnu jusqu'alors.

En effet, le lendemain de l'hospitalisation :

- la glycémie à jeun s'élevait à 4,72 g, puis à 6,20 g
- la glycosurie à 55 g
- l'acétonurie était importante.

Monsieur Vei... fut donc traité comme un pré-coma diabétique et 48 heures plus tard

- la glycémie était revenue à 1,18 g
- potassium : 150 mg
- urée : 0,60g
- réserve alcaline : 70 volumes.

Il existait, en outre une leucocytose initiale à 13 150 globules blancs dont 84 % de polynucléaires neutrophiles. La vitesse de sédimentation s'élevait à 108 - 112.



Sous l'influence du traitement (qui a comporté initialement : céphaloridine, gentamycine, amphotéricine B buvable et insuline ordinaire = 3 injections quotidiennes), l'apyrexie fut obtenue, et la dose d'insuline put être progressivement abaissée jusqu'à 6 unités trois fois par jour.

Le diabète s'équilibra ainsi que le montrent les quatre glycémies suivantes :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h 30  | 1,48 g |
| 11 h 30 | 1,88 g |
| 13 h 30 | 1,08 g |
| 18 h    | 1,80 g |

L'insuline fut remplacée par le désaglybuzole, 500 mg par jour

Les glycosuries étaient nulles ou très faibles, l'acétonurie avait disparu, l'état général s'améliora progressivement et les glycémies étaient devenues :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | 1,02 g |
| 11 h 30 | 1,22 g |
| 13 h 30 | 2,19 g |
| 18 h    | 1,59 g |

En raison de la légère élévation de la glycémie après le repas de midi, on adjoint aux comprimés de désaglybuzole (un comprimé à 8 h, un comprimé à 17 h), 25 mg de phenformine à midi.

On considère le diabète comme assez correctement équilibré, les glycosuries et l'acétonurie sont restées nulles. Le régime conseillé fut imparfaitement suivi, en raison de l'indiscipline du malade.

#### Bilan du diabète :

- découverte dans le service à l'âge de 73 ans, chez un patient métabolique
- pas de notion d'antécédents diabétiques familiaux
- le bilan cardio-vasculaire est normal pour l'âge du patient. Les pouls distaux sont bien perçus. La tension artérielle s'est maintenue vers 12/7.



- Le bilan rénal est normal

L'urée est revenue à 0,18 g/l

La bactériologie urinaire est stérile.

- Le fond d'oeil ne montre que des artères un peu grêles et brillantes.

Examens complémentaires :

- la dernière numération formule sanguine s'est normalisée,  
5 300 000 globules rouges

5 700 globules blancs

ainsi que la vitesse de sédimentation.

- le potassium est normal à 180 mg

- le taux de prothrombine est spontanément abaissé à 80 %; et l'électrophorèse des protéines montre une nette élévation des  $\beta$  et des  $\gamma$  globulines, confirmant l'intempérance supposée.

Au total : L'équilibre glycémique, encore insuffisant après le repas de midi, devrait être obtenu par l'adjonction au traitement de 50 mg de phenformine, chez ce patient de 73 ans, métabolique, atteint d'un diabète de type I, non compliqué.

OBSERVATION N° 17

Madame Gri... Marie, 78 ans, hypertendue de longue date, est hospitalisée après la découverte d'une glycémie à jeun à 1,80 g/l.

Le diabète avait été suspecté en raison d'une polydipsie récente, accompagnée d'une pollakiurie sans dysurie.

Deux jours avant l'hospitalisation étaient apparus, anorexie, céphalées, et vomissements, et cette patiente âgée ne s'était pratiquement pas alimentée à domicile.



Cependant à l'admission la glycosurie était élevée à 20 g/l, l'acétonurie était nulle, et la réserve alcaline demeurait normale à 60 volumes.

L'élévation initiale de l'urée sanguine à 0,80 g/l fut attribuée au jeûne.

Vingt-quatre heures après l'admission, les glycémies fractionnées s'élevaient respectivement à :

|         |          |
|---------|----------|
| 7 h     | 1,89 g/l |
| 13 h 30 | 3,64 g/l |
| 17 h    | 2,15 g/l |

malgré une alimentation modeste, alors que les glycosuries variaient de 7,5 à 37,5 g/l.

L'uroculture montre une infection à entérocoques.

D'autre part on note à l'examen :

- une auscultation cardiaque normale  
pouls régulier à 75  
cœur de dimensions normales à la radiographie  
pression artérielle à 20/11  
pas d'œdème des membres inférieurs  
pouls distaux très bien perçus
- Le fond d'œil montre une sclérose vasculaire importante, sans signes de rétinite diabétique.
- L'examen neurologique est normal, malgré les antécédents, d'ictus (il y a cinq ans laissant quelques troubles psychiques et sphinctériens).

Nous convenons de traiter ce diabète tardif par le régime standard et 500 mg de désaglybuzole par jour.

Rapidement les glycosuries devinrent nulles ou minimales, et les glycémies se normalisèrent :

|         |          |
|---------|----------|
| 7 h     | 0,98 g/l |
| 13 h 30 | 1,30 g/l |



Dans le même temps, l'urée s'est abaissée à 0,38 g/l, et la cytochimie urinaire est redevenue normale.

Examens complémentaires :

- Numération formule sanguine et vitesse de sédimentation normales
- L'électrophorèse des protéines montre une élévation des bêta et gamma globulines, compatible avec un œdème suspecté.

En résumé : Diabète de type I découvert chez une hypertendue de 78 ans. Excellent équilibre glycémique avec 500 mg de désaglybuzole par jour.

OBSERVATION N° 18

Monsieur Pic... Rémi, 37 ans est adressé pour lombalgies et diabète.

Ce dernier connu depuis trois ans, était traité par 50 mg par jour de phenformine, et la glycémie à jeun se maintenait aux alentours de 1,25 g/l.

Ce patient de 37 ans pèse 90 kg, et avoue ne suivre que fort mal le régime, en accusant sa profession (épicier) de ne pas favoriser l'application de celui-ci.

On ne retrouve pas la notion d'hérédité diabétique, ni celle d'hépatite, de pancréatite, ou d'oreillons dans les antécédents.

Monsieur Pic... a présenté au début de son séjour plusieurs "malaises" avec sudation abondante, poussées hypertensives à 17/8 - 19/10, nausées, épigastralgies.

Les différents examens reviennent normaux, et nous concluons à une Dystonie neuro-végétative.



Il ne s'agissait pas non plus de malaises hypoglycémiques comme l'attestent les glycémies instantanées :

|         |      |
|---------|------|
| 7 h 30  | 1,64 |
| 11 h 30 | 1,99 |
| 13 h 30 | 1,94 |
| 18 h    | 1,72 |

Les glycosuries varient alors de traces à 7,5 g/l.

Bilan clinique :

- Bilan cardio-vasculaire normal
- Bilan rénal normal
  - urée = 0,31 g/l
  - absence d'albumine
  - culot normal
- fond d'oeil normal

Par ailleurs les lombalgies furent rapportées à un pincement du disque lombo-sacré, confirmé par les radiographies. La douleur fut calmée par les antiinflammatoires et les soins du kinésithérapeute.

Malgré sa découverte à l'âge de 34 ans, nous considérons ce diabète comme un type I, survenant chez un sujet pléthorique, qui n'a jamais présenté de cétose.

Nous traitons ce diabète par le régime standard et

250 mg de désaglybuzole le matin

50 mg de phenformine à midi

sous l'influence du traitement, les glycosuries deviennent nulles, l'acétonurie le demeure, et les glycémies indiquent

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h 30  | 1,24 g |
| 11 h 30 | 0,98 g |
| 13 h 30 | 1,93 g |
| 18 h    | 1,27 g |



L'état général est satisfaisant. La reprise d'une certaine activité doit pouvoir améliorer encore les résultats des glycémies, à condition que le patient respecte le régime prescrit.

#### OBSERVATION N° 19

Monsieur Asc... François, 60 ans, diabétique connu, mais non traité, est admis dans un état de détresse respiratoire survenu au décours d'une grippe.

Cette dyspnée permanente paraît manifestement d'origine bronchique. Le thorax est sonore, on retrouve des râles sous-crépitants, et un encombrement bronchopulmonaire des deux côtés. Ce patient compte d'ailleurs dans ses antécédents de nombreuses bronchites. La radiographie du thorax, montre des indices nets d'emphysème, sans image de foyer pulmonaire.

La dyspnée régresse rapidement à l'aide d'une bonne antibiothérapie.

#### Bilan du diabète :

Celui-ci était connu depuis plusieurs mois, mais n'avait pas encore été traité.

On ne retrouve pas la notion d'hérédité diabétique, ni d'antécédents pathologiques notables, en dehors d'une imprégnation éthylique évidente.

#### Le bilan cardio-vasculaire montre :

- Des bruits du coeur sourds, irréguliers : arythmie complète
- L'électrocardiogramme confirme l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, avec un rythme ventriculaire vers 80. (Justifiables d'une légère digitalisation)
- Le coeur est modérément augmenté de volume à la radiographie qui met en évidence une aorte flexueuse et déroulée.
- La pression artérielle varie de 15/10 à 19/12.
- La palpation des pouls et la prise des oscillations éliminent une artériopathie distale.



L'examen du fond d'oeil ne montre qu'une sclérose vasculaire modérée, sans signes de rétinite diabétique.

Il existe un début d'atteinte rénale :

- urée = 0,47 g/l
- légère albuminurie à 0,05 g/l
- le culot urinaire contient des cylindres granuleux
- l'uroculture est stérile

#### Examens complémentaires

Cholestérol bas à 0,92 g/l

Lipides totaux = 5,5 g/l

La radiographie de l'abdomen sans préparation ne met pas en évidence de calcifications pancréatiques.

Les glycosuries étaient très fortes à l'admission dans le service (100 g/l), mais il n'existait pas d'acétonurie.

On traite ce diabète tardif, métabolique, par :

- le régime standard, désodé
- 250 mg de désaglybuzole par jour

Cependant il persiste des glycosuries importantes (supérieures à 20 g/l en moyenne) et les glycémies fractionnées sont élevées :

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | 2,60 g |
| 11 h 30 | 3,04 g |
| 18 h    | 2,30 g |

On pensait élever dans un premier temps à 500 mg la dose journalière de désaglybuzole, mais ce malade indiscipliné a écourté contre notre gré la durée de son hospitalisation.

En résumé : Echec apparent de la thérapeutique orale associée au régime chez un patient de 60 ans, éthylique, dont le diabète connu depuis plusieurs mois, n'avait pas été traité.



Peut-être serions nous parvenus à de meilleurs résultats si le patient avait accepté de prolonger son hospitalisation, en nous permettant d'augmenter progressivement la posologie du sulfamide hypoglycémiant.

### OBSERVATION N° 20

Madame Del..., 75 ans, diabétique connue, est hospitalisée pour artérite douloureuse des membres inférieurs.

Le diabète, dépisté il y a deux ou trois ans, fut traité par le régime et les sulfamides, mais depuis cinq mois tout traitement a été interrompu.

Ce diabète est d'importance modérée :

- A l'admission, les urines ne contiennent que des traces de sucre et d'albumine.
- Les glycémies à jeun ne dépassent qu'épisodiquement 1 g par litre. Cependant l'épreuve d'hyperglycémie orale provoquée est perturbée, ainsi qu'en témoignent ses résultats :

|         |        |
|---------|--------|
| 6 h 30  | 1,20 g |
| 7 h     | 1,98 g |
| 7 h 30  | 2,64 g |
| 8 h     | 2,98 g |
| 8 h 30  | 2,32 g |
| 9 h 30  | 1,69 g |
| 10 h 30 | 1,49 g |

#### Bilan clinique :

##### 1) Bilan cardio-vasculaire :

- l'auscultation cardiaque est normale
- l'électrocardiogramme montre des symptômes d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'insuffisance coronaire sous-jacente

A la radiographie, le coeur est modérément augmenté de volume et l'aorte calcifiée.



- la pression artérielle est élevée à 22/11
- il existe une artériopathie des membres inférieurs :  
L'oscillométrie est pratiquement nulle aux deux mollets

Les oscillations sont médiocres, amorties au tiers moyen de la cuisse des deux côtés.

Le pouls fémoral, seul, est perceptible

Il existe un point sphacélique, douloureux la nuit, au quatrième orteil gauche.

De nombreuses calcifications sont visibles sur les radiographies (artères fémorales et axes jambiers).

2) L'examen du fond d'oeil montre :

des cristallins troubles  
des artères grêles et scléreuses  
et un aspect plus ou moins dégénératif des deux régions maculaires, mais il ne semble pas y avoir de lésion diabétique.

3) Les fonctions rénales sont peu perturbées :

urée à 0,53 g/l  
dans les urines traces d'albumine, culot normal,  
uroculture stérile

Examens complémentaires :

- Hypercholestérolémie à 3,18 g/l
- Lipides totaux à 9,6 g/l
- Sérologie de la syphilis négative

De ce bilan, on retient la présence d'un petit diabète, d'une hypercholestérolémie, et d'une artérite des membres inférieurs. Il faut ajouter l'existence d'un syndrome d'insuffisance vertébrobasiliaire qui se manifeste par des troubles de l'équilibration d'une part, et une diplopie passagère d'autre part.



L'état de Madame Del... est amélioré par le régime désodé, et la thérapeutique hypotensive et diurétique. Les douleurs de l'artérite sont soulagées par le syncardon, les vasodilateurs et les antalgiques.

Ce traitement est bien supporté sur le plan rénal.

Par ailleurs le traitement du diabète consistait en :

- un régime : 150 g de pain et 200 g de féculents par jour.
- 250 mg de désaglybuzole par jour

|         |        |
|---------|--------|
| 7 h     | 0,95 g |
| 11 h 30 | 1,38 g |
| 13 h 30 | 1,72 g |
| 18 h    | 0,82 g |

En résumé : Bon équilibre du diabète avec régime et désaglybuzole chez une malade âgée qui présente

- une hypertension artérielle
- un syndrome vertébro-basiliaire
- une artérite des membres inférieurs
- une hypercholestérolémie

#### OBSERVATION N° 21

Monsieur Lep..., 74 ans, diabétique connu depuis l'âge de 54 ans est hospitalisé à la suite d'un accident neurologique survenu brusquement, sans coma.

On constate un déficit moteur discret de l'hémicorps droit ainsi que

- des sensibilités globalement diminuées de ce côté
- une importante dysmétrie cérébelleuse
- une hémianopsie latérale homonyme

L'ensemble de ces signes fait porter le diagnostic d'"hémiplegie cérébelleuse".



Le patient a d'ailleurs eu des paresthésies douloureuses droites. L'évolution, à l'aide des protecteurs vasculaires, vasodilatateurs et régulateurs centraux, a été favorable, avec régression partielle des anomalies initiales.

Le bilan cardio-vasculaire est peu perturbé :

- Coeur normal à l'oreille, à la radiographie, et à l'électrocardiogramme.
- La pression artérielle se maintient vers 16/9
- Les artères pédiées et tibiales postérieures ne sont pas perçues, les oscillations sont cependant satisfaisantes aux deux mollets.

La radiographie des membres inférieurs révèle un réseau artériel jambier entièrement calcifié.

Les fonctions rénales ne sont pas amputées :

- urée = 0,30 g/l
- culot urinaire normal ; traces d'albumine
- uroculture stérile

L'examen du fond d'oeil montre des cristallins un peu trouble une sclérose vasculaire accusée avec des artères grêles et dures, quelques hémorragies punctiformes témoignant d'un début de rétinite.

Le diabète connu depuis plus de vingt ans était traité avant l'admission par le régime et 0,50 g par jour de glybutamide.

A l'admission on note des glycosuries très faibles

l'absence d'acétonurie

et une glycémie à jeun à 2,05 g/l

Avec le même traitement, au bout de quelques jours d'hospitalisation, les glycosuries et l'acétonurie sont constamment absentes, et les glycémies montrent :



|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,60 g |
| 11 h | 1,17 g |
| 18 h | 2,36 g |

On remplace alors 0,50 g de glybutamide par 250 mg par jour de désaglybuzole. Les glycosuries sont toujours absentes et les glycémies deviennent :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,52 g |
| 11 h | 1,27 g |
| 18 h | 1,02 g |

Examens complémentaires :

- cholestérol = 1,80 g/l
- Lipides totaux = 6,3 g/l
- Triglycérides = 0,74 g/l

En résumé : glycémies matinales un peu fortes

Equilibre glycémique satisfaisant dans la journée, chez un patient de 74 ans, porteur d'un petit diabète de type I, ancien, et atteint d'une sclérose vasculaire importante avec :

- hémiplégie cérébelleuse
- début d'artériopathie distale et de rétinite diabétique

OBSERVATION N° 22

Madame Bor... Andrée, 53 ans, est hospitalisée en état de pré-coma diabétique.

On note en effet à l'admission, chez cette diabétique connue

- un état de somnolence, une dyspnée, avec déshydratation.
- la patiente se plaint de vertiges et d'étourdissements.

Les examens biologiques confirment le diagnostic :

- la glycémie initiale s'élève à 3,32 g/l
- la réserve alcaline est abaissée à 46 volumes
- la glycosurie atteint 100 g/l et l'acétonurie est importante.



Le diabète avait été découvert il y a deux ans à l'occasion d'un épisode de polydipsie.

C'est un diabète familial (oncle, mère, et soeur sont diabétiques).

De plus nous avons la notion de macrosomies foetales.

Ce diabète était traité auparavant par une association de tolbutamide et de phenformine, mais la patiente avait depuis huit jours une grosse dépense physique, et avait arrêté son traitement, ce qui explique l'état de pré-coma.

Dans le service, le traitement initial comporta naturellement de l'insuline, puis nous avons progressivement remplacé l'insuline par la thérapeutique orale.

Ainsi le schéma de traitement définitif consiste en ;

- un régime standard
- 750 g de désaglybuzole par jour
- 1 g de metformine par jour

Sous l'influence du traitement, on ne retrouve ni glucose, ni acétone dans les urines, et les glycémies sont les suivantes

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1 g    |
| 11 h | 1,80 g |
| 18 h | 1,26 g |

#### Bilan cardio-vasculaire :

- coeur normal à l'auscultation, et de volume normal à la radiographie
- l'électrocardiogramme révèle un bloc de branche gauche incomplet
- la pression artérielle varie entre 12/7 et 15/9
- on retrouve bien les pouls périphériques des deux côtés.

L'examen du fond d'oeil révèle des artères sinueuses, assez grêles. On observe quelques suffusions hémorragiques et quelques petits exsudats peu étendus, qui semblent être des stigmates de rétinite diabétique.



### Bilan rénal

- L'urée, initialement à 0,47 g, s'est abaissée à 0,33 g/l
- Une petite infection à colibacilles initiale fut bien enrayée par la nitrohydroxyquinoleine (Nibiol \*)
- Les examens ultérieurs montrent l'absence d'albuminurie et un culot normal.

### Examens complémentaires :

- Cholestérol 2,26 g/l
- Lipides totaux 7,4 g/l

En résumé : Bon équilibre du diabète chez une patiente de 53 ans (admise en état de pré-coma) avec l'association régime sulfamide biguanide. Les résultats étaient insuffisants avec le sulfamide prescrit seul : en effet il persistait d'importantes glycosuries et les glycémies demeuraient élevées.

### OBSERVATION N° 23

Madame Deb... Berthe, 62 ans, diabétique connue, est adressée en raison de l'apparition récente d'une bradycardie (à 40 pulsations par minute).

### Bilan général :

Cette patiente souffre depuis plusieurs années d'une hypertension artérielle, et a l'an dernier présenté des oedèmes des membres inférieurs dus à une décompensation cardiaque. Ceux-ci avaient bien régressé sous traitement.

Depuis une semaine, la malade se plaint de céphalées et d'une certaine asthénie.

L'examen montre une bradycardie. On perçoit quelques systoles en écho.

- L'électrocardiogramme met en évidence un bloc auriculo-ventriculaire complet avec un rythme auriculaire autonome à 70 et un rythme idioventriculaire à 40.

Il n'y a pas de signes d'infarctus.



A la radiographie du thorax, on note une hypertrophie ventriculaire gauche, et une aorte déroulée.

- les pouls périphériques sont bien tous perçus
- on ne retrouve ni hépatomégalie, ni oedème, et les bases pulmonaires sont libres.

L'urée est initialement à 0,95 g/l, l'albuminurie absente et le culot urinaire est normal.

Le fond d'oeil est banal : aucun signe de rétinite

Le diabète, connu depuis un an, était considéré comme bien équilibré avec :

- 1 g par jour de metformine
- 50 mg par jour de phenformine
- un régime hypoglucidique et hypocalorique nécessaire chez cette patiente obèse (93 kg)

D'ailleurs les glycémies pratiquées dans le service sont normales et les glycosuries sont nulles.

Examens complémentaires :

- Electrolytes et réserve alcaline normaux
- Transaminases S.G.O.T. et S.G.P.T. normales.

Le problème est donc de nature cardiaque chez cette patiente. Elle répond parfaitement à l'isoprénaline par une cardio-accélération, mais sans réduction du bloc.

Madame Deb... est alors adressée dans un service spécialisé (CHU Caen) pour pose de pace-maker.

La patiente revient dans le service après l'intervention. Elle présente alors une suppuration mammaire gauche, à l'emplacement de la pile.

Les prélèvements bactériologiques montrent que l'agent pathogène est le staphylocoque doré.



Après qu'une forte antibiothérapie eut nettoyé la suppuration on traite le diabète par :

- un régime standard
- 250 mg de désaglybuzole par jour

Ce traitement est bien supporté sur le plan rénal : l'urée descend à 0,46 g/l puis 0,30 g/l.

On ne retrouve ni glucose ni acétone dans les urines. Les glycémiées fractionnées sont un peu fortes avec cette dose minimale de sulfamide :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,78 g |
| 11 h | 1,60 g |
| 18 h | 1,80 g |

Malheureusement notre patiente décède brusquement par défaillance cardiaque aigüe.

#### OBSERVATION N° 24

Madame Lev..., 62 ans, dont le diabète était connu depuis quatre ans, mais non traité, est hospitalisée pour oedème aigu du poumon.

En effet il existe à l'admission

- une dyspnée très importante, nécessitant l'oxygénothérapie.
- une tachyarythmie vers 150/mn
- on retrouve des râles crépitants aux deux bases

L'électrocardiogramme révèle une fibrillation auriculaire et des signes coronariens certains avec ischémie latérale, mais ne montre pas d'image d'infarctus récent.

A la radiographie du thorax on note :

- une légère hypertrophie cardiaque
- une image de poumon cardiaque

Avec le traitement digitalo-diurétique, l'état cardio-respiratoire s'est rapidement amélioré. L'auscultation est redevenue normale et la pression artérielle se maintient entre 15/8 et 13/9.



L'électrocardiogramme montre à présent

- un coeur en arythmie lente
- un axe gauche
- et les signes coronariens persistent.

Les pouls périphériques sont tous perçus à gauche, mais à droite on ne sent ni pédieuse, ni poplitée, ni tibiale postérieure.

La radiographie des membres inférieurs révèle des artères fémorales entièrement calcifiées.

On note l'existence d'un gérontoxon

Au fond d'oeil : pas d'hémorragie, artères grêles mais pas d'atteinte rétinienne diabétique.

On note une petite atteinte rénale, due à la classique infection de la femme diabétique. Ici les germes responsables étaient le colibacille et le staphylocoque : ils furent rapidement détruits par une antibiothérapie comprenant gentamycine et nitrohydroxyquinoline.

L'urée est mesurée à 0,49 g/l

On retrouve une légère albuminurie à 0,15 puis 0,08 g/l et quelques cylindres granuleux.

Examens complémentaires :

- cholestérol 1,86 g/l
- lipides totaux 8,6 g/l

Le diabète connu depuis quatre ans, n'avait jamais été traité en dépit des conseils du médecin.

On ne retrouve ni obésité, ni antécédents diabétiques familiaux. Notre traitement comprend :

- le régime standard désodé
- 500 mg par jour de désaglybuzole

Les glycosuries et les glycémies sont encore trop fortes :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 2,68 g |
| 11 h | 3,16 g |
| 17 h | 2,35 g |



Avec 750 mg de désaglybuzole et 1 g de metformine, on obtient des glycosuries nulles, l'acétonurie reste nulle, et les glycémies sont les suivantes :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,29 g |
| 11 h | 1,95 g |
| 17 h | 1,55 g |

En résumé : diabète du type I non traité depuis quatre ans, chez une femme de 62 ans, qui présente une sclérose vasculaire certaine. Assez bon équilibre du diabète avec l'association régime - sulfamide - biguanide.

#### OBSERVATION N° 25

Monsieur Gro... Roger, 75 ans, diabétique depuis quatre ans, a été amputé des jambes pour artérite :

- à droite il y a deux ans
- à gauche il y a un an

Ce patient, éthylique chronique, obèse, fut traité épisodiquement par le glybutamide, mais ne suivait pas de régime.

#### Bilan cardio-vasculaire :

On ne retrouve aucun antécédent d'angor

Les bruits du coeur sont normaux, un peu sourds  
la pression artérielle est en moyenne vers 16:7

- L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal avec bloc auriculoventriculaire partiel et périodes de Luciani-Wenckebach
- La radiographie du thorax objective une légère hypertrophie ventriculaire gauche, et une image pulmonaire normale.

#### Au fond d'oeil

- à gauche : papille assez pâle ; artères grêles et scléreuses mais pas de rétinopathie.
- à droite : luxation traumatique du cristallin.



Il n'existe pas d'amputation des fonctions rénales

- urée = 0,20 g/l
- absence d'albuminurie, culot normal

L'abdomen volumineux de ce patient éthylique certain, nous fit craindre l'apparition d'une ascite. Après exploration, il ne semble exister qu'un pannicule adipeux développé par sédentarité.

D'ailleurs les examens biologiques sont normaux :

- l'électrophorèse, les tests hépatiques de floculation et le taux de prothrombine sont normaux.
- seule l'épreuve de rétention de la B.S.P. est perturbée :

|             |                   |
|-------------|-------------------|
| après 15 mn | 68 % de rétention |
| après 45 mn | 29 % de rétention |

D'autre part les signes fonctionnels de gastrite ont été confirmés par les radiographies de l'estomac

Le cholestérol est mesuré à 2,26 g/l

Les lipides totaux à 10,7 g/l

Dans le service, ce diabète métabolique tardif, fut traité par le régime standard désodé, et l'association de

- désaglybuzole 750 mg par jour
- metformine 1,50 g par jour

Les glycosuries et l'acétonurie sont absentes, et les glycémies fractionnées indiquent :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 0,95 g |
| 11 h | 1,50 g |
| 18 h | 1,55 g |

Au total : bon équilibre biologique de ce diabète avec l'association régime -sulfamide- biguanide, chez un patient de 75 ans éthylique artéritique et obèse.



## OBSERVATION N° 26

Monsieur Dav...; 68 ans, pléthorique, fut hospitalisé pour douleurs thoraciques, irradiant dans les deux poignets, non calmées par les dérivés nitrés.

L'électrocardiogramme lors de l'admission, ne montrait pas d'anomalie particulière.

En revanche, quelques jours plus tard, le tracé révéla l'existence de l'infarctus suspecté.

- la conduction auriculo-ventriculaire est normale
- il existe une déviation axiale gauche  
et surtout des signes d'ischémie antéro-septale récente.

Initialement, les bruits du coeur étaient assourdis et l'auscultation des bases pulmonaires montrait des râles sous-crépitants nets.

La pression artérielle était à 13/9

Les transaminases S.G.O.T. s'élevaient à 320 unités.

L'évolution dans les premiers jours était satisfaisante lorsque survint un épisode d'arythmie complète. Le retour au rythme sinusal fut obtenu avec le lanatoside C (cédilanide \*)  
L'auscultation cardio-pulmonaire, ainsi que la radiographie du thorax se normalisent.

La pression artérielle se maintient à 11/8

La palpation des pouls et l'oscillométrie éliminent une artériopathie distale.

L'examen du fond d'oeil révèle une sclérose vasculaire modérée des papilles pâles.

L'étude des fonctions rénales montre

- une urée qui se maintient entre 0,40 et 0,50 g/l
- une petite infection urinaire à colibacilles et protéus
- une glycosurie à 23 g/l, l'absence d'acétonurie.

La glycémie à jeun initiale s'élève à 1,74 g/l



Un petit diabète est donc présent.

Outre le traitement de l'infarctus, nous prescrivons à notre patient

- un régime hypoglucidique désodé comprenant :
  - 180 g de pain
  - 200 g de féculents
- et 500 mg de désaglybuzole.

L'équilibre de ce petit diabète, découvert en même temps que l'infarctus, est satisfaisant :

- Les glycosuries sont constamment nulles  
l'acétonurie n'apparaît jamais, l'uroculture est stérile,  
et les glycémies sont les suivantes :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,26 g |
| 11 h | 1,68 g |
| 17 h | 1,08 g |

Examens complémentaires

- Cholestérol 2,18 g/l
- Lipides totaux 7 g/l

Au total : Petit diabète du type I, découvert chez un sujet pléthorique de 6<sup>8</sup> ans, qui a présenté un infarctus du myocarde. L'évolution de l'état cardiaque fut satisfaisante, et l'équilibre du diabète obtenu avec l'association régime et désaglybuzole.

OBSERVATION N° 27

Monsieur Bl..., 60 ans, diabétique connu depuis deux ans, est hospitalisé en raison d'une légère décompensation de son diabète.

Ce diabète est apparu à l'âge de 58 ans.



Il s'agit d'un diabète tardif, métabolique (ce patient a pesé 85 kg).

On ne retrouve aucun antécédent familial de diabète.

Les signes révélateurs de l'affection ont été :

- une asthénie, un amaigrissement, une polydipsie et peut être une petite poussée de balanite.

Jusqu'alors le diabète était considéré comme équilibré avec le régime et 1,50 g par jour de tolbutamide (en trois prises).

Lors de l'admission, notre patient était très asthénique, et présentait une légère acétonurie : cette petite poussée de cétose était certainement en rapport avec le jeûne (Monsieur Bl... venait de présenter des ennuis digestifs), et l'interruption du traitement par le tolbutamide.

Les examens biologiques étaient néanmoins rassurants :

- glycémies à 1,80 g/l
- réserve alcaline à 49 volumes

#### Bilan clinique :

- Le foie est de dimensions normales
- On ne retrouve aucun indice de complication neurologique
- Le bilan cardiologique est satisfaisant :
  - cœur normal à l'auscultation, à l'électrocardiogramme et à la radiographie.
  - on perçoit bien les artères pédieuses et tibiales postérieures des deux côtés.
- L'examen du fond d'oeil montre une sclérose vasculaire modérée, mais pas de rétinopathie diabétique appréciable.
- On ne retrouve pas d'amputation des fonctions rénales :
  - urée = 0,42 g/l
  - absence d'albuminurie
  - mais quelques cylindres granuleux sont retrouvés
  - l'uroculture est stérile



Les examens complémentaires, en particulier

- le cholestérol à 1,86 g
- les lipides totaux à 7,4 g sont normaux
- Il n'existe pas de calcification pancréatique décelable sur la radiographie de l'abdomen sans préparation.

Ce diabète peu compliqué du type I fut traité

- par le régime
- et 500 mg de désaglybuzole par jour.

Les glycosuries sont absentes, ou modestes (2,50 g/l au maximum) et les glycémies fractionnées indiquent :

|      |        |
|------|--------|
| 7 h  | 1,12 g |
| 11 h | 1,62 g |
| 14 h | 0,74 g |
| 18 h | 1,12 g |

Ce diabète est bien équilibré. Les glycémies sont presque toujours "physiologiques" et avec la reprise d'une certaine activité, on peut espérer que l'équilibration sera encore meilleure.

#### OBSERVATION N° 28

Monsieur Bou... Roger, 46 ans, obèse et hypertendu de longue date, est hospitalisé en raison de l'apparition récente d'un diabète, et d'une tachyarythmie complète.

Le diabète fut mis en évidence il y a trois mois (découverte d'une glycosurie à l'occasion d'un contrôle urinaire après une angine).

- Il n'existait ni polyphagie, ni soif anormale, seulement une diurèse assez élevée : (2,5 l par jour).
- On ne retrouve pas de cas familial de diabète.
- L'obésité est très nette : 91 kg pour 1,67 m (le patient a même pesé 105 kg).



A l'admission : la glycémie s'élève à 2,50 g/l  
la glycosurie atteint 12,5 g/l  
l'acétonurie est nulle  
on note également une albuminurie à 1,20 g/l  
Le diabète n'avait pas encore été traité.

Dans le service nous traitons ce diabète pléthorique, manifestement du type I par :

- le régime hypocalorique désodé
- 750 mg de désaglybuzole par jour
- 100 mg de phenformine par jour

Les glycosuries ont rapidement disparu. L'acétonurie est demeurée nulle, et les glycémies donnent les résultats suivants

|      |          |
|------|----------|
| 7 h  | 1,08 g/l |
| 11 h | 2,15 g/l |
| 17 h | 1,06 g/l |

et une semaine plus tard, avec le même traitement, on obtient

|         |          |
|---------|----------|
| 7 h 30  | 0,83 g/l |
| 11 h 30 | 1,09 g/l |
| 18 h    | 0,89 g/l |

Le diabète était donc correctement équilibré avec l'association régime - sulfamide - biguanide.

Mais il existait un important problème cardiologique :

- Tachyarythmie complète d'apparition subite, il y a trois mois obéissant mal aux digitaliques.
- Dans les antécédents : hypertension artérielle à 23/12
- Une artérite des deux jambes fut décelée récemment
- Une insuffisance coronaire aurait été diagnostiquée à l'âge de 32 ans.

A l'examen

- Le coeur est en arythmie complète
  - modérément hypertrophié à la radiographie
  - l'électrocardiogramme montre :



- une fibrillation auriculaire
- un rythme ventriculaire vers 85
- des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche
- des indices de digitalisation
- La pression artérielle est en moyenne vers 16/12
- Les bases pulmonaires sont libres
- L'artérite est bien présente  
la gêne fonctionnelle est certaine ; la douleur apparaît  
après 200 m de marche.  
les pouls pédieux et tibiaux postérieurs ne sont pas perçus  
des deux côtés  
les oscillations sont médiocres au mollet gauche  
satisfaisantes à droite  
la radiographie objective des calcifications des artères  
fémorales et jambières.
- L'examen du fond d'oeil montre des papilles normales, mais  
des artères très grêles et irrégulières, avec de nombreux  
étranglements. On ne retrouve ni hémorragie, ni exsudat.
- Bilan rénal  
Nous avons déjà noté l'albuminurie à 1,20 g/l  
Le culot urinaire contient quelques cylindres hyalins et granuleux.  
L'uroculture est stérile.  
L'urée sanguine est à 0,40 g/l  
Epreuve d'élimination de la P.S.P. :  
après 15 mn = 19 %  
après 70 mn = 37 %

On pense que l'altération de la fonction rénale et celle de la rétine, reflètent l'hypertension artérielle, et non pas une néphropathie type Kimmelstiel - Wilson, avec rétinopathie diabétique associée.



De plus il existe une dyslipémie :

- Le cholestérol est retrouvé à 2,52 g/l puis 2,34 g/l
- Les lipides totaux s'élèvent à 15 g/l initialement, puis à 10,7 g/l
- Les triglycérides sont très élevés à 8,87 g/l
- Le lipoprotéinogramme montre une élévation des  $\beta_1$  avec un rapport  $\frac{\beta_1}{\alpha_1}$  à 6,9.

$\alpha_1$

Nous sommes en présence d'une hyperlipidémie du diabète avec insuffisance hépatique, et sans doute due à un déficit en lipoprotéinelipase.

Par ailleurs; le proteinogramme ne montre qu'une élévation de béta globulines.

l'urécémie est à 79 mg/l

Sous l'influence de la digitaline (cures de 48 gouttes, soit 0,96 mg en quatre jours), on n'observe pas de ralentissement suffisant de la cadence cardiaque.

Le traitement anticoagulant, comprenant 3 mg par jour de 3-4 oxycoumadine, est efficace.

La décision est prise d'essayer de remettre le coeur en rythme normal à la faveur d'une défibrillation électrique.

Après quinze jours d'un équilibre correct  
du diabète

des examens mesurant la coagulabilité sanguine et d'arrêt de la digitaline.

Une défibrillation électrique du coeur (300 joules) est pratiquée :

La fibrillation est réduite, comme le prouvent les électrocardiogrammes de contrôle.

La tension artérielle est satisfaisante.

Mais trente-six heures plus tard, le malade meurt d'une crise d'oedème aigu du poumon, foudroyante, tout traitement aussitôt mis en route s'étant avéré inefficace.



## OBSERVATION N° 29

Madame Cha... Henriette, 58 ans, diabétique connue, est hospitalisée en raison d'une décompensation de son diabète.

Le diabète est apparu à l'âge de 50 ans.

Parmi les causes favorisantes, on retient :

- les antécédents diabétiques maternels
- la multiparité (13 enfants)
- l'obésité (la patiente a pesé 87 kg)

Le diabète était traité initialement par les sulfamides hypoglycémiants, mais tout traitement a été suspendu depuis deux ans.

Lors de l'admission :

- les glycosuries sont fortes à 37 g/l
- l'acétonurie est abondante
- et la réserve alcaline abaissée à 47 volumes.

Ces données, conjointement avec la notion d'un amaigrissement de vingt kilos, d'une asthénie importante, nous ont conduit à mettre en train dans un premier temps un traitement par l'insuline, avec 10 unités d'insuline ordinaire le matin

10 " " " le midi

10 " de rapitard le soir

Ce traitement a permis d'obtenir une diminution sensible des glycosuries, la disparition de l'acétonurie, et l'amélioration de l'état général :

Le bilan cardio-vasculaire est normal

La pression artérielle est mesurée à 13/7

Les pouls périphériques sont bien perçus

Le bilan rénal est également satisfaisant

Une urée à 0,36 g/l

Absence d'albumine, uroculture stérile



Cependant l'examen du fond d'oeil est pathologique :

Papilles un peu pâles

Artères assez grêles et brillantes

Quelques petites hémorragies punctiformes semblent témoi-  
gner d'un début de rétinite.

Examens complémentaires :

- Cholestérol à 2,16 g/l

- Lipides totaux = 7,8 g/l

Nous concluons qu'il s'agit d'un diabète du type I, métaplé-  
thorique. La poussée d'amaigrissement et de cétose peut être  
considérée comme un accident évolutif.

Aussi dans un deuxième temps, on décide de traiter Madame Cha  
par le régime standard et le désaglybuzole (1 g par jour).

A la faveur de ce traitement, les glycosuries sont devenues  
pratiquement nulles, l'acétonurie ne reparait pas, et les  
glycémies donnent les résultats suivants :

7 h = 1,54

11 h = 1,81

17 h = 1,79

On pense que le diabète de Madame Cha... peut être équilibré  
authentiquement par le régime et la sulfamidothérapie à bonne  
dose.

On adjoint des drogues eupeptiques afin de mieux faire sup-  
porter un régime riche en cellulose.

Madame Cha... est à nouveau hospitalisée deux mois après son  
premier séjour.

Le diabète est assez équilibré, bien que la dose de désagly-  
buzole ait été réduite à 750 mg par jour.

Les glycémies indiquent en effet :

7 h = 1,03

11 h = 2,29

28 h = 1,66



Les glycosuries sont nulles, ou minimales, et l'acétonurie demeure nulle.

Cependant une complication est apparue, consistant en une neuropathie du membre inférieur droit.

Les douleurs prédominent tantôt à la cuisse, tantôt à la face antérieure de la jambe.

On note en même temps un engourdissement de la face antérieure de la cuisse.

Les douleurs sont à type de brûlures, augmentant notamment à la chaleur du lit.

Il existe une diminution de la force musculaire, manifeste au niveau du quadriceps. Les réflexes ostéo-tendineux (rotuliens et achilléens) sont abolis.

- Il n'y a pas de signes articulaires, ni d'indice de sciatic
- les pouls pédiens et tibiaux postérieurs sont aisément perçus
- On ne met pas en évidence de troubles de la sensibilité profonde (position des orteils, diapason)

Par contre, il existe des difficultés à l'évacuation de la vessie ; lors de l'admission, Madame Cha... présentait une rétention (un litre d'urines fut ramené par sondage).

La survenue de cette neuropathie nous incite à reprendre l'insulino-thérapie. Le diabète est demeuré équilibré dans les mêmes proportions qu'avec la thérapeutique orale avec 8 unités d'insuline ordinaire matin, midi et soir. Le traitement comporte en outre des antalgiques, de la vitamine B<sub>1</sub> et un parasympathomimétique en raison de l'atonie vésicale.

- Le bilan biologique est demeuré identique :  
l'urée, le cholestérol et les lipides se sont même légèrement abaissés.
- Le fond d'oeil reste identique
- Le bilan radiologique (rachis lombaire, bassin, hanches, thorax)



rax, membres inférieurs) est normal.

En résumé : Diabète de type I, évoluant depuis plus de huit ans chez une femme de 58 ans.

- Initialement assez bien équilibré avec le régime et le désa glybuzole
- Mais la survenue d'une neuropathie, et un début de rétinite constitue une indication de l'insulinothérapie.

### OBSERVATION N° 30

Monsieur Arsène Mar..., 47 ans, est hospitalisé pour bilan et équilibre de son diabète.

Le diabète a été découvert lors d'un examen systématique six mois auparavant. Au moment, la glycémie avoisinait 3 g/l, et les glycosuries étaient supérieures à 50 g/l.

Monsieur Mar... fut alors traité pendant quinze jours par :

- le régime hypoglucidique
- et le glybutamide (0,50 g/j)

A la faveur de ce traitement la glycémie à jeun s'était abaissée à 0,94 g/l.

Le patient arrête alors tout traitement.

Un nouveau bilan est pratiqué cinq mois plus tard :

La glycosurie s'élève à 71 g/l et la glycémie à jeun à 3 g/l. Cependant l'état général est parfaitement conservé.

On note :

- Dans les antécédents : pas de diabète familial
- Un excès pondéral : 83 kg pour 1,65 m vers l'âge de trente ans, notre patient serait passé brutalement de 65 à 81 kg.
- Aucun signe fonctionnel
  - pas d'asthénie, ni de soif anormale
  - pas de dermatose, en particulier pas de balanite
- Le foie est normal au palper
- La pilosité est abondante



Bilan cardiologique :

strictement normal

- aucun symptôme fonctionnel de la série cardio-vasculaire
- absence d'artériopathie distale

TA = 14/8

Fonction rénale :

- légère albuminurie à 0,28 g/l
- le culot urinaire contient quelques cylindres hyalins et granuleux
- l'uroculture est stérile
- l'urée sanguine est mesurée à 0,36 g/l

Fond d'oeil : artères un peu grêles et brillantes, mais pas de rétinopathie diabétique.

Examens complémentaires :

- cholestérol = 2,42 g/l
- lipides totaux = 10,6 g/l
- triglycérides = 1,85 g/l
- Uricémie = 37 mg

A la radiographie :

- pas de calcification pancréatiques
- pas de calcifications des trajets artériels des membres inférieurs

Ce diabète apparu à l'âge de 46 ans chez un sujet obèse, n'est pas compliqué. A l'admission, la glycémie à jeun est à 1,98 g/l et il n'existe pas de cétosurie.

Nous traitons Monsieur Mar... par :

- le régime standard
- 500 mg de désaglybuzole par jour
- 50 mg de phenformine à midi



Les glycosuries disparaissent rapidement, et les glycémies sont les suivantes :

7 h = 1,02 g

11 h = 1,14 g

18 h = 1,06 g

Donc excellents résultats obtenus sur ce diabète du type I, d'apparition récente chez un sujet de 47 ans avec l'association régime - sulfamide - biguanide.



## - C H A P I T R E   I I -

### DIETETIQUE

- Intérêt du régime
- Type de régime proposé à nos patients



## DIETETIQUE

Malgré les importantes modifications intervenues dans le traitement du diabète, la diététique demeure un élément irremplaçable de celui-ci.

Depuis le XIX siècle, Bouchardat avait noté qu'il existait des interférences entre les métabolismes protidiques, lipidiques et glucidiques. Ensuite les progrès de la biochimie ont mis en évidence le rôle fondamental de la néoglucogénèse dans le maintien d'une glycémie normale et dans l'approvisionnement en glucose des tissus gluco-dépendants pendant les périodes séparant les apports alimentaires.

Malgré la découverte de l'insuline et des agents hypoglycémisants synthétiques, il reste nécessaire de discuter l'apport nutritionnel chez les diabétiques, tant en valeur calorique, qu'en ce qui concerne les proportions d'apports glucidiques et lipidiques surtout en raison des conceptions actuelles sur la physiologie de l'athérôme.

Dans l'obésité avec diabète, il existe à la fois un hyperinsulinisme qui est dû à l'existence d'une résistance périphérique à l'insuline, ainsi qu'un retard de l'insulino-sécrétion (comme chez les diabétiques non obèses).

Les objectifs de la diététique seront donc différentes selon qu'il existe une obésité ou pas. S'il existe une surcharge pondérale, le régime hypocalorique, et hypoglucidique représente l'essentiel de la thérapeutique.

Faire maigrir un sujet diabétique en excès pondéral constitue le geste le plus important, le plus urgent et le plus salutaire. Mais nous ne pouvons pas ne pas tenir compte des habitudes alimentaires de notre pays (et peut-être plus encore de celles particulièrement fâcheuses de notre région), qu'elles soient qualitatives ou quantitatives. Il faut considérer aussi le prix de revient des aliments et les exigences culinaires et gastronomiques. Les règles diététiques en vérité sont une chose, et l'alimentation quotidienne une autre.



L'intérêt de ces règles est indiscutable pour le médecin, mais elles ne compensent pas toujours chez le malade les servitudes qu'elles lui imposent. A long terme, il serait bon de pouvoir comparer les désirs du médecin et de la diététicienne à ce que fait le malade.

Selon G. Tchobroustky, seulement à peine trente pour cent des malades suivent ces conseils, et souvent après plusieurs années de négligence.

Aussi les régimes prescrits aux malades ne furent-ils pas trop "draconiens".

Cependant tout apport glucidique dont l'absorption digestive est très rapide reste interdit, pour limiter les brusques variations glycémiques.

Chez nos malades non insulino-dépendants, l'insulino-sécrétion encore possible, se produit sous l'influence des stimuli alimentaires lorsque les taux de la glycémie et des acides aminés plasmatiques s'élèvent. Il serait logique que chaque repas comporte une alimentation mixte, puisque l'association de protéines, lipides et d'hydrates de carbone dans le même repas entraîne une moins grande élévation de la glycémie postprandiale et une plus grande élévation de l'insulinémie que la même quantité d'hydrates de carbone ingérée isolément.

Malheureusement dans notre pays le petit déjeuner apporte essentiellement des hydrates de carbone, peu de graisses et pas de protéides, ce qui réalise selon l'expression de Rambert une véritable hyperglycémie provoquée. Cet apport glucidique explique certainement en partie l'élévation de la glycémie de dix heures trente, que nous avons constatée chez plus de la moitié de nos malades.

En pratique :

- un régime amaigrissant constitue la règle d'or à appliquer à tout diabétique en excès pondéral. Il constitue ici l'essentiel du traitement.
- Un régime équilibré réduisant les glucides préférentiellement aux protéines et aux lipides est proposé à tous les diabétiques. Dans le cadre de ce régime sont éradiqués préférentiellement les glucides solubles.



- saccharose
- glucose
- fructose

dont l'assimilation intestinale est plus rapide et provoque des flèches d'hyperglycémie plus aiguës.

Dans l'optique du diabète type I, maladie où le trouble fondamental semble bien une dysharmonie entre les fluctuations glycémiques et la sécrétion langerhansienne, la restriction glucidique et la suppression des glucides solubles sont à coup sûr d'importance première. En ce qui concerne le choix entre glucides solubles (à assimilation ultra-rapide) et glucides insolubles (à assimilation plus amortie) il faut mentionner la récente conception de Spaeth introduisant la notion d'équivalence physiologique à préférer à celle d'équivalence calorique.

Selon Spaeth 20 g de glucides solubles engendrent une flèche d'hyperglycémie plus haute que 20 g d'amidons.

Bien qu'il eût fallu théoriquement un régime particulier pour chaque malade, nous avons adopté pour les commodités du service, pour la plupart des diabétiques de ce groupe, un régime qui s'établissait ainsi :

- l'apport calorique journalier était de 2000 calories dont
  - 800 calories étaient fournies par 200 g de glucides
  - 800 calories " " " 90 g de lipides
  - 400 calories " " " 100 g de protides
- la répartition des trois repas consistait en :
  - petit déjeuner à huit heures
  - Déjeuner entre douze heures et douze heures trente
  - dîner entre dix-huit heures quarante cinq et dix-neuf heures trente.
- les trois repas-type quotidiens pouvaient être composés ainsi :

petit déjeuner :

- 300 cm<sup>3</sup> de lait apportant 15 g de glucides
- 30 g de pain " 16 g de glucides
- 10 g de beurre " 0 g de glucides
- 1 fruit de 100g " 12 g de glucides

soit un apport d'environ quarante grammes de glucides



Le déjeuner et le dîner étaient composés de la même façon, et fournissaient donc un apport calorique identique. Des malades recevaient ainsi par exemple :

- crudités ou 250 g de légumes verts cuits  
soit 12 g de glucides
- 150 g de viande ou poisson
- 100 g de pommes de terre      soit 20 g de glucides
- 25 g de fromage
- un fruit de 100 g      soit 12 g de glucides
- 60 g de pain      soit 33 g de glucides

Chaque repas principal apportait donc ainsi quatre-vingt grammes de glucides

- Les cent grammes de protides quotidiens étaient apportés par
  - le lait      correspondant à 10 g de protides
  - le fromage (50g)      "      à 11 g de protides
  - la viande ou le poisson      à 60 g de protides
  - (300 g)
  - 500 g légumes verts      "      à 5 g de protides
  - 200 g de pommes de terre      à 4 g de protides
  - 120 g de pain      "      à 10 g de protides
- les quatre-vingt-dix grammes de lipides étaient apportés par
  - le lait      soit      11 g de lipides
  - le fromage (50g)      "      13 g de lipides
  - la viande (300g)      "      30 g de lipides
  - le beurre      "      15 g de lipides
  - l'huile      "      20 g de lipides

Ce régime était qualifié de standard, et intéressait vingt-six malades de ce groupe.

Bien sûr en cas d'obésité majeure, la ration calorique quotidienne et en particulier la quantité de pain était abaissée. Le malade faisant l'objet de l'observation 6 ne recevait ainsi que cent grammes de pain par jour.

Une feuille de conseils diététiques était établie pour chaque malade lorsqu'il quittait le service.



Il était conseillé notamment :

- une prise à heures régulières de chacun des trois repas
- de boire de préférence en dehors des repas, ce qui incite à manger moins.
- de manger lentement, dans le calme.
- de se peser régulièrement, sur la même balance, dans les mêmes conditions.
- de noter dates et poids.

Une liste des aliments permis, avec leurs quantités respectives était également fournie, permettant de varier les menus sans modifier la ration journalière. Figuraient aussi quelques conseils culinaires, notamment la possibilité d'adjoindre des condiments, ainsi que les aliments interdits : en particulier ceux qui renferment des glucides à absorption très rapide.

#### Type de régime proposé à nos patients

Aliments à con-

sommer librement :

Viandes  
Poissons  
Oeufs  
Crudités  
Légumes verts (endives, haricots verts)  
Tomates, carottes  
Melons  
Artichauts  
Olives  
Céleris  
Champignons  
Choux de Bruxelles  
Choucroute  
Fromages  
Laitages non sucrés  
100 g de fruits frais (pommes, poires, fraises, bananes, oranges, etc...) par repas.



Les aliments suivants  
doivent faire l'objet  
d'un rationnement  
et d'une réparti-  
tion en plusieurs  
repas.

|                    |                                   |
|--------------------|-----------------------------------|
| Pain :             | 200 g par jour                    |
| Pommes de terre    | } 200 g par jour<br>(pesés cuits) |
| ou Riz             |                                   |
| ou Pâtes           |                                   |
| ou Haricots blancs |                                   |
| ou Pois            |                                   |
| ou Lentilles       |                                   |

Les aliments sui-  
vants sont inter-  
dicts

même occasionnel-  
lement

Pâtisseries, entremets  
Chocolat, confiseries  
Sucre, miel  
Confitures  
Crème glacée (glaces)  
Lait concentré sucré  
Fruits secs  
Dattes, raisin  
Limonade, sodas  
Bière  
Cidre

Recommandations :

Tout diabétique a intérêt à faire des repas peu impor-  
tants, quitte à les multiplier.

Il est déconseillé de remplacer le pain par des biscottes  
ou par un pain de régime (pain au gluten, etc...). En effet,  
tout pain ou biscotte "au gluten" est quand même à base de  
farine.

Il est conseillé d'employer pour l'assaisonnement des  
salades et crudités une huile de régime (huile de maïs ou de  
tournesol).

On peut remplacer le sucre, pour sucrer les boissons par  
le sucre Edulcor.



Le régime fourni à nos malades pléthoriques ou métaboliquement est beaucoup moins strict que ceux habituellement préconisés. Cependant, il paraît avoir l'avantage d'être mieux toléré, physiquement et psychiquement par les malades. Les problèmes culinaires sont diminués : la proportion de protides et de lipides reste acceptable, ainsi que le prix de revient des repas.

D'autre part, le traitement de l'obésité se solde très fréquemment par un échec (huit fois sur dix pour Tchobroutsky) ou une rechute. Il semble qu'il soit plus grave, sur un pronostic à long terme, d'être obèse et diabétique, que d'être obèse "contrôlé", avec des glycémies se rapprochant des glycémies "physiologiques".

Un contrôle glycémique moins strict semble favoriser l'évolution de l'athérome et les lésions des petits vaisseaux;

D'autre part, une élévation de la ration de lipides au détriment de la ration glucidique chez ces malades ayant une insulino-sécrétion diminuée expose à une hypertriglycérémie.

En fait le bon contrôle du diabète rend nécessaire une coopération intelligente du malade. Certains malades suivent mal leur régime par manque de volonté, ou même par choix volontaire de vivre à l'aise. Le temps nécessaire pour en expliquer l'intérêt est souvent long, et grande devrait être la patience pour revenir sur des explications déjà formulées.

Ce type de régime est certainement très imparfait comparativement à ceux proposés dans les régimes à tables d'équivalence type Jersild ou Dérot. Il a le mérite d'être très facilement compris par les patients fréquentant notre service hospitalier. Il a le mérite également d'être peu onéreux.

Actuellement nous envisageons de le compléter par une modification fondamentale de la composition du repas du petit déjeuner qui prendrait obligatoirement le type :

- jambon : une demi tranche
- beurre
- un demi oeuf dur



- pain : 25 g
- une demi-pomme
- boisson chaude non sucrée

Un tel petit déjeuner représente environ 20 g d'hydrates de carbones.

Le présent travail démontre l'effet désastreux d'un petit déjeuner standard chez le diabétique. Le pool glycémique maximal des 24 heures est presque constamment celui de 9h 30 - 10 h 30 le matin.



### - C H A P I T R E I I I -

- 1) Rappel du mode d'action des sulfamides hypoglycémiants
- 2) Thérapeutique orale utilisée : le désaglybuzole
- 3) Modalité d'administration du médicament
- 4) Association avec un biguanide  
Bref rappel sur le mode d'action des biguanides
- 5) Remarques sur le traitement utilisé
- 6) Tolérance au désaglybuzole



Les antidiabétiques oraux, et particulièrement les dérivés sulfamidés, ont permis de réaliser de très importants progrès dans le traitement du diabète pléthorique ou métabolique, qui nous intéresse ici.

Initialement en 1955, certains auteurs, comme Bertram, trouvaient cette thérapeutique appropriée uniquement pour les diabétiques du deuxième âge. Actuellement on s'accorde à reconnaître que la thérapeutique orale n'est pas obligatoirement limitée aux malades âgés. Inversement chez les diabétiques mal équilibrés du deuxième âge, on se demande s'il ne serait pas préférable d'utiliser plutôt l'insuline. Il en est de même lorsqu'un diabète type I présente des complications et tout spécialement une rétinopathie évolutive.

Le succès dépend du choix des patients, de la bonne application du traitement approprié et du régime.

Intéressants sont les cas où la sulfamidothérapie vient en remplacement de l'insulinothérapie.

Marble cependant note que les résultats seraient meilleurs chez les sujets où la dose d'insuline nécessaire ne dépasserait pas 20 unités / jour.

Les sulfamides apparaissent cependant essentiellement comme un traitement complémentaire du régime dans le cas précis du diabète gras.

La difficulté du traitement du diabète pléthorique se concrétise lorsque le régime de restriction glucidique est insuffisant pour "équilibrer" le diabète, ce qui est le cas le plus fréquent puisque selon les auteurs seulement 10 à 20 % de la totalité de ces malades sont équilibrés par le régime seul. Et nous avons déjà vu la ration hydrocarbonée ne pouvait être exagérément réduite sous peine de voir apparaître la cétose.



D'autre part l'hyperglycémie, qui constitue dans ce type de diabète un stimulus constant des cellules insulino-sécrétante entraînant à la longue un épuisement pancréatique aboutissant à créer un diabète insulino-prive, doit être corrigée, afin de minimiser la fréquence et la gravité des complications vasculaires.

Nous disposons actuellement de deux types de drogues hypoglycémiantes : - les sulfamides hypoglycémiantes  
- les biguanides

#### RAPPEL SUR LE MODE D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS :

Loubatières dès 1942, a eu le grand mérite par ses travaux fondamentaux de montrer l'efficacité de certains dérivés sulfamidés (sulfathiazole et sulfonylurées). Il démontra leur action pancréatotrope, consistant à stimuler électivement la sécrétion des cellules insulinaires bêta, et leur inactivité en l'absence de pancréas. Ces travaux furent souvent confirmés et complétés depuis.

Les récents progrès de la technique, notamment la possibilité du dosage de l'insulinémie, ont permis de préciser le mode d'action de ces substances. On a pu le décomposer schématiquement en :

- 1°) Action directe sur l'insuline
- 2°) Action extra-pancréatique
- 3°) Action pancréatique

#### 1°) Action directe sur l'insuline :

Le diabétique lipopléthorique présente le paradoxe d'un hyperinsulinisme associé d'une hyperglycémie.

Pour Antoniades, on trouve l'insuline plasmatique sous deux formes : une forme active, libre, et une insuline inactive liée à une protéine.



Lors d'un apport glucosé, l'insuline du diabétique se complexe rapidement et persiste sous cette forme liée, malgré l'hyperglycémie : Antoniades et ses collaborateurs ont montré que cette insuline liée était inactive sur le muscle mais retrouvait son activité au niveau du tissu adipeux, en raison de l'existence probable à l'intérieur de ce dernier d'un facteur permettant la séparation du complexe insulino-protéique.

Les sulfamides agiraient donc en déclenchant la libération de l'insuline plasmatique de ses liaisons protéiques, réalisant une élévation de la quantité d'insuline libre active, sans que les cellules bêta interviennent directement.

Cette activation par les sulfamides des facteurs périphériques permettant l'utilisation de l'insuline liée (facteurs qui sont déficients chez le diabétique lipo-pléthorique) est retrouvée in vitro par Hasselblatt (1963). Il conclut même que cet effet de libération de l'insuline est proportionnel à la concentration du sulfamide.

## 2°) Action extra-pancréatique :

Une action extra-pancréatique des sulfamides était nécessaire pour expliquer l'amélioration de la tolérance au glucose et la diminution simultanée de l'insulinémie.

Les différents chercheurs concluent que cet effet s'exerce essentiellement au niveau du foie.

- Tout d'abord une potentialisation de l'action de l'insuline sur le foie a été démontrée par Colwell en 1964.

Ses expériences ont prouvé qu'une perfusion intra-portale d'insuline seule, ainsi que le sulfamide utilisé isolément, sont sans action sur la glycémie périphérique.



Par contre le sulfamide (Tolbutamide) et l'insuline perfusés simultanément influent nettement sur la glycémie.

- Conrad a objectivé l'action des sulfamides (en utilisant le glybutamide) sur la réduction du débit glucosé hépatique. Pour cet auteur, cette réduction du débit serait davantage responsable de l'action hypoglycémiante que la libération passagère d'insuline.

- D'autres auteurs (Battaglia-Lowenstein) concluent à une action hypoglycémiante des sulfonylurées par inhibition de la glycogénolyse hépatique (par inhibition de la phosphorylase). Ils vérifient cette conclusion en étudiant in vitro des leucocytes provenant de sujets normaux : après administration de sulfamides, ils constatent une diminution significative de l'activité de la phosphorylase.

- Pour Feldman et Lebowitz une autre action des sulfamides s'exerce au niveau du muscle : ils potentialiseraient à ce niveau l'action de l'insuline sur le système transporteur des hydrates de carbone. Des diaphragmes entiers de souris traités par les sulfamides consomment plus de 2 - désoxyglucose que ceux des animaux traités par l'insuline seule.

### 3°) Action pancréatique :

Louhatières, tout au long d'un grand nombre de publications a développé le premier la thèse de l'action pancréatique de ces substances. Après avoir démontré la nécessité de la persistance d'une partie du tissu pancréatique (qui pouvait être réduit à 1/10 de la totalité du tissu) pour objectiver l'activité des sulfamides il prouva que les cellules bêta constituaient bien le point d'impact intra-pancréatique de ceux-ci.



Ses affirmations s'appuient sur des observations histologiques. Les recherches au microscope électronique ont montré que les cellules bêta renferment des saccules, lesquels contiennent des granules. Ceux-ci sont constitués par des complexes d'insuline et de protéine, représentant la forme de réserve de l'insuline. Dans le protoplasme cellulaire se trouve également de l'insuline, mais sous forme soluble.

Sous l'action de l'hyperglycémie ou des sulfamides hypoglycémifiants, certains granules sont chassés de la cellule par émiocytose.

Les travaux de Grodsky et de ses collaborateurs publiés en 1967 ont montré que l'importance de l'insulino-sécrétion était proportionnelle à la concentration du sulfamide (expérience avec le tolbutamide agissant sur le pancréas isolé). Cet effet insulino-sécrétoire précoce, comme il le fut confirmé par Romain en 1968, est vrai pour une stimulation de courte durée.

Mais si l'on prolonge l'excitation par le sulfamide, l'élévation initiale de l'insulino-sécrétion est suivie dans un second temps d'un retour aux taux de sécrétion de base qui persiste si l'on maintient la stimulation.

Grodsky a donc mis en évidence que l'effet du sulfamide sur l'insulino-sécrétion consiste en une libération de l'insuline préalablement stockée sous forme granulaire, sans qu'il y ait production supplémentaire d'insuline. La vitesse de synthèse de l'insuline n'est donc pas affectée par les sulfonylurées.

Lestrade notait alors que l'action des sulfamides sur la libération de l'insuline des cellules est très passagère (quelques minutes) alors que celle que provoque l'hyperglycémie est beaucoup plus puissante et se prolonge aussi long-



temps que celle-ci, parfois pendant des heures. Il conclue que l'effet des sulfamides porte essentiellement sur la libération des granules préformés, alors que le glucose doit fournir de l'énergie utilisable par les cellules pour la synthèse permanente de l'insuline.

En cas d'administration chronique, comme celle réalisée en thérapeutique, les résultats sont différents.

Reaven et Dray notaient déjà en 1965 que chez les diabétiques traités depuis plusieurs mois, l'activité insulino-mesurée par la méthode de la graisse épидидymaire du rat décroît lorsque la normalisation de la glycémie est obtenue sous l'influence du traitement.

En 1967 Reaven et Dray observent que plus la glycémie baisse sous l'influence du traitement, plus la réponse insulino-linique s'affaiblit (méthode de dosage immunologique).

D'autres auteurs, Seltzer sur l'animal, Fox et collaborateurs sur l'homme, aboutissent à des conclusions identiques : le traitement prolongé entraîne une amélioration de la tolérance au glucose et un abaissement parallèle du taux d'insuline immuno-réactive.

Ces acquisitions sont intéressantes pour les diabétiques lipopléthoriques, car une approche de traitement physiologique de leur affection est ainsi réalisée.

La présence de glucose amplifie considérablement l'action insulino-sécrétoire du sulfamide. Loubatières a montré également qu'il existe une synergie potentialisatrice sur l'insulino-sécrétion. En présence de glucose le sulfamide place la cellule bêta dans un état d'hyperstimulation prolongée qui persiste longtemps après la suspension de l'administration du sulfamide.



Contrairement à ce que l'on avait initialement redouté, l'administration prolongée de sulfamides ne hâte pas l'évolution vers un diabète insulino-prive, mais constitue un élément de protection pancréatique.

Loubatières proposait dès 1958 d'utiliser ces substances pour prévenir l'installation du diabète chez des sujets pré-disposés. Cette suggestion fut étudiée par plusieurs chercheurs dont Conn. Ils concluent que la compensation de la fonction des cellules bêta fut prévenue ou retardée chez 75 % des sujets jeunes bien choisis, avec un résultat d'autant plus positif lorsque le traitement fut précoce.

En 1946 Loubatières préconisait l'utilisation des sulfamides chez les diabétiques "fonctionnels" résultant de la "paresse" des mécanismes insulino-sécréteurs. Cette indication thérapeutique a été confirmée depuis : ces substances parviennent bien à "vaincre cette paresse", et procurent au diabétique une quantité supplémentaire d'insuline endogène active.

Mais Loubatières a mis également en évidence une autre action essentielle des sulfamides : la néogénèse des cellules insulaires. Leur administration chronique permet en effet d'augmenter le nombre et le volume des îlots de Langerhans, par élévation du nombre des cellules bêta. Ces nouvelles cellules bêta naissent aux dépens des cellules centro-acineuses encore indifférenciées et des cellules canaliculaires. Cette action trophique, appelée action bêta-cytotrophique, a été réétudiée récemment avec le glibenclamide.

Ces différents modes d'action des sulfonylurées sont cohérents et convergent dans le sens d'une approche physiologique du traitement du diabète.



En résumé : les sulfamides antidiabétiques ont dans l'opinion du pharmacologue un intérêt considérable.

- Ils rendent la cellule bêta plus apte à répondre à son stimulus physiologique = le glucose

- Ils exercent à la longue un "effet bêta-cytotrophique". On serait donc en droit d'en attendre :

1) La prévention du diabète confirmé quand on les emploie chez des sujets ayant simplement un trouble de la glycorégulation (sujets ayant une épreuve d'hyperglycémie provoquée subpathologique "Border-line")

2) l'amélioration de la fonction pancréatique chez les sujets atteints de diabète vrai traités au long cours et bénéficiant de l'effet bêta-cytotrophique.

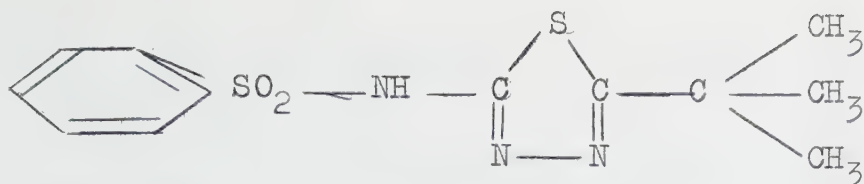
En face des espérances suscitées par les pharmacologues, il est certain que les conclusions péjoratives de l'U.G.D.P. ont été déprimantes.

- Une des conclusions de notre travail sera cependant d'isoler
  - les cas où le traitement sulfamidique est un leurre (sujets aglycosuriques mais dont la glycémie de 9h 30-10 h 30 est très normale)
  - les cas où grâce aux sulfamides on peut maintenir le sujet traité avec des glycémies physiologiques pendant tout le nycthémère.
- On peut se demander si ces sujets ne sont pas ceux et ceux là seuls pouvant bénéficier de l'heureuse prophétie des pharmacologues.

#### THERAPEUTIQUE ORALE UTILISEE :

Le sulfamide hypoglycémiant utilisé sur les trente malades de ce groupe est le désaglybuzole. Ce dérivé du sulfanylyl-thiadiazole, le 1324 A - N, de formule développée :





est du point de vue chimique

le phényl sulfamido 2 - Terbutyl - 5, thiadiazole 1 - 3 - 4  
Il diffère des autres sulfamides précédemment utilisés par

- l'existence d'un noyau thiadiazole
- l'absence de fonction amine en position para

ce qui exclut théoriquement la possibilité d'allergie croisée avec les sulfamides antibactériens.

Les études expérimentales pratiquées par Loubatières ont précisé chez l'animal son activité hypoglycémiant, et sa bonne tolérance en administration chronique.

Le désaglybuzole se présente sous la forme d'une poudre blanche microcristalline, non hygroscopique. Il est peu soluble dans l'eau mais se dissout dans les solvants organiques. Il est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 250 milligrammes.

Chez l'homme, l'étude des concentrations sériques en sulfamide effectuée par Pierre Pignard, parallèlement à l'étude de glycosuries et des glycémies des sujets considérés, au cours du nycthémère, a permis d'apprécier l'action du désaglybuzole. Les malades ont reçu le matin une dose unique de cinq cents milligrammes de désaglybuzole.

Le dosage du désaglybuzole sérique fut effectué selon la technique de A. Bieder. La glycémie fut déterminée par la méthode enzymatique à la glucose-oxydase, et la glycosurie par la méthode de Fehling.

Cette étude a montré que la vitesse de résorption du médicament est rapide : la sulfamidémie à la quatrième heure est en moyenne de cinquante-cinq milligrammes par litre.



La sulfamidémie maximale est notée entre la quatrième et la sixième heure.

La vitesse d'élimination est relativement lente puisque vingt quatre heures après la prise unique, la sulfamidémie atteint encore cinquante pour cent en moyenne de sa valeur optimale.

La durée de vie du désaglybuzole est voisine de vingt heures.

Ces résultats concordent avec ceux de Debry, André et Gonand qui avaient montré, en étudiant les effets du désaglybuzole par enregistrement continu de la glycémie que :

- ce sulfamide absorbé à la dose unique de cinq-cent milligrammes ne modifiait pas sensiblement la glycémie du sujet sain.
- que la courbe de sulfamidémie présentait de notables variations individuelles, mais que la sulfamidémie maximale était notée entre la sixième et la neuvième heure.
- D'autre part, que l'épuration sanguine était lente, supérieure à quarante-huit heures.

Pignard observait que le médicament produisait chez ses malades un net abaissement de la glycémie et de la glycosurie nycthémérales, une réduction des hyperglycémies post prandiales ; les glycémies et les glycosuries vingt-quatre heures après la prise du sulfamide étaient inférieures aux valeurs initiales. Le désaglybuzole est donc doué d'une activité hypoglycémiant importante et sa lenteur d'élimination lui confère une action retard suffisante pour couvrir le nyctémère.

Pignard retenait également une tolérance digestive excellente et l'intérêt de la faible posologie qui ne dépassait jamais sept-cent-cinquante milligrammes par vingt-quatre heures.

D'autre part malgré le risque théorique de la survenue d'une hypoglycémie chez les malades insuffisants rénaux, en raison d'un surdosage possible de ce médicament à action retard, aucun accident d'hypoglycémie ne fut observé.

L'absence d'accidents d'hypoglycémie fut d'ailleurs confirmée chez les autres expérimentateurs de ce médicament.



## MODALITE D'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT :

Les malades de ce groupe reçurent de un à trois comprimés par jour, soit deux-cent-cinquante à sept-cent-cinquante milligrammes par jour de désaglybuzole, administré en une seule prise le matin ou réparti dans la journée.

- Six malades recevaient 250 milligrammes de désaglybuzole (observations 8-17-19-20-21-23)
- Neuf malades recevaient 500 milligrammes de désaglybuzole (observations 1-3-9-11-12-15-16-26-27)
- Deux malades recevaient 750 milligrammes de désaglybuzole (observations 4 et 9)

Soit dix-sept malades qui recevaient le sulfamide seul.

Les treize autres malades recevaient une association de désaglybuzole et de biguanide (metformine ou phenformine)

- Deux malades recevaient le biguanide et 250 milligrammes de désaglybuzole :  
(Observations 13 et 18)
- Quatre malades recevaient le biguanide et 500 milligrammes de désaglybuzole  
(observations 2-10-14-30)
- Sept malades recevaient le biguanide et 750 milligrammes de désaglybuzole.  
(observations 5-6-7-22-24-25-28)

Le mode d'action des biguanides est encore actuellement incomplètement précisé et de nombreuses théories sont contradictoires. Cependant leur activité hypoglycémiante est réelle, mais conditionnée par la présence d'insuline. Ils n'exercent aucun effet sur la sécrétion insulaire. Leur mécanisme d'action semble donc périphérique, à l'échelon cellulaire. Pereira, dans ses travaux de 1965 a précisé que la phenformine ne manifestait ses effets hypoglycém<sup>ants</sup> que chez le sujet hyperglycémique.



D'autre part, il est certain que les biguanides exercent un effet potentialisateur vis à vis de l'insuline, et ce à des doses relativement faibles.

Cet effet est d'ailleurs plus évident avec l'insuline endogène lorsque sa sécrétion est excitée par les sulfonylurées.

La plupart des auteurs voient en cette potentialisation des effets une action conjointe des biguanides et des sulfamides soit au niveau du foie, soit au niveau de l'intestin.

Steiner et Willians pensaient en 1959 que la phenformine agissait en accélérant la transformation du glucose - 6 phosphate en pyruvate et en lactate. Cette transformation aboutit à une production exagérée d'acide lactique avec le risque réel de survenue d'une acidose lactique lorsqu'il existe concurrentement une insuffisance rénale ou cardio-respiratoire. Cependant, malgré le risque de voir apparaître une acidose lactique ou des troubles digestifs chez les malades traités par les biguanides, leur emploi, quoique limité, paraît indiscutable. Employés isolément, ils donnent des résultats très aléatoires non supérieurs à ceux obtenus avec un régime hypoglucidique très strict. Mais ils restent une thérapeutique adjuvante efficace, particulièrement en association avec les sulfonylurées dans les diabètes de type I, surtout en cas d'obésité. En déprimant la voie des pentoses, les biguanides exercent, semble-t-il, un effet antilipidogène.

#### REMARQUES SUR LE TRAITEMENT UTILISE

Nous avons donc traité notre groupe de trente malades ainsi :

- dix sept par le sulfamide seul

- treize par l'association du sulfamide et d'un biguanide

Ce mode de traitement est en accord avec celui proposé par la plupart des auteurs en ce qui concerne les diabètes du type I non céto-gènes. (Références : Dérot - Rathéry - Beaser - Mehnert - Otto dans "Diabètes" - Mirouze - Deuil - Tartainville)

Cette thérapeutique orale ne dispense pas bien sûr du régime hypoglucidique, et parfois hypocalorique. Comme nous le rap-



pelions plus haut, l'élargissement progressif de la ration glucidique chez le malade traité à domicile constituera la principale cause des échecs secondaires. La surveillance du poids permettra de juger de la bonne application de ce régime, car le traitement par les sulfonyle-urées ne détermine pas de prise pondérale anormale.

Si les indications thérapeutiques sont bien posées initialement, et le régime correctement suivi, la proportion des échecs secondaires reste faible. Relativement importante pendant les deux premières années de traitement, elle décroît nettement au fur et à mesure. Ces faits furent notamment constatés sur un grand nombre de malades par Marble - Camerini - Davalos et Mehnert.

Alors que l'on avait tendance à considérer initialement que l'association de sulfamide - biguanide constituait le stade ultime de la thérapeutique orale, il semble que les succès soient plus constants, plus rapides et plus durables si l'association d'une faible dose de biguanide à une dose plus importante de sulfamide est utilisée précocement.

Les substances dont la durée d'action s'étale sur le nycthémère sont préférables pour des commodités d'efficacité et d'administration.

La metformine, dont la durée d'action est inférieure à douze heures, sera donnée en plusieurs prises, de préférence à la fin des repas, pour améliorer sa tolérance digestive.

Le diabète du sujet âgé est plus souvent qu'on le pensait insulino-dépendant. Malgré un bon contrôle biologique, il se produit parfois une altération de l'état général sous sulfamido-thérapie, contraignant à recourir à l'insuline. D'autre part, le risque d'accidents hypoglycémiques avec certains sulfamides est plus grand chez ces sujets.



## TOLERANCE AU DESAGLYBUZOLE :

- Dans notre série de trente cas nous n'avons pas observé d'hypoglycémie attribuable au désaglybuzole.

En fait dans le service les seuls cas d'hypoglycémie attribuables aux sulfamides hypoglycémiants observés depuis trois ans sont le fait de la glibenclamide.

- De même nous n'avons observé aucun accident sanguin : ni granulopénie, ni anémie, ni thrombopénie.

En fait le seul cas observé dans le service depuis cinq ans, concerne un sujet traité par le tolbutamide.

- Nous avons observé un seul cas d'érubescence paroxystique. Encore n'avons nous pas pu identifier avec certitude ce trouble, la patiente ayant attribué ce malaise avec trouble vasomoteur à la première ingestion de désaglybuzole. Chez cette patiente neurotonique nous avons évoqué la possibilité d'une réaction d'érubescence sans pouvoir identifier avec certitude le trouble.

- Il n'a été observé aucun trouble digestif sauf peut-être une diarrhée chez un patient atteint de cirrhose.



## - C H A P I T R E I V -

### SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU DIABETE

#### 1) Méthodes

- glycémie
- glycosurie
- corps cétoniques

Feuille de surveillance de nos diabétiques

#### 2) Résultats

- critères d'efficacité
- analyse des résultats
  - tableaux récapitulatifs
  - importance de la glycémie de 9h 30 - 10 h



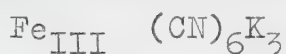
## SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU DIABETE

### 1) Méthodes

Avant d'interpréter les résultats des glycémies et des glycosuries obtenues ici, il semble nécessaire de préciser les techniques utilisées pour obtenir celles-ci.

Les glycémies, obtenues par ponction veineuse, furent mesurées sur sang non coagulé, par l'autoanalyseur Technicon. Cette méthode de dosage automatique du glucose est adaptée de la méthode manuelle proposée par Hoffmann (J. Biol. Clin. 120-51-1937), elle même dérivée de la méthode de Hagedorn et Jensen, utilisant la réduction des sels ferriques par le glucose.

Ces sels ferriques sont maintenus en solution alcaline sous la forme du complexe ferricyanure de potassium :



Le ferricyanure est réduit à l'état de ferrocyanure



(jaune)



(incolore)

On apprécie la décoloration du réactif ferrique.

La densité optique de la solution colorée est mesurée à 420m dans une cuve de colorimétrie tubulaire à flux continu de quinze millimètres. Le taux de diffusion du glucose dans ces milieux biologiques est semblable à celui des solutions étalons aqueuses.

Cette méthode ne comporte pas de défécation préalable, le glucose sanguin étant dialysé à travers une membrane semi-perméable : dans ces conditions la plus grande partie des substances réductrices parasites est éliminée (celle-ci comprenant le glutathion, l'ergothionine, la créatinine, l'acide urique, l'acide ascorbique, certains amino-acides, et surtout les glycuco-conjugués de médicaments tels les phénols, le menthol, le chloral, la morphine et certains médicaments comme les sulfamides).

Ces substances ne diffusent pas à travers la membrane, et les valeurs obtenues après réduction du ferricyanure sont proches de celles du glucose "vrai" et ne seraient que de



sept pour cent supérieures à celles fournies par les méthodes enzymatiques à la glucose-oxydase.

Les valeurs moyennes normales obtenues par cette méthode varient entre 0,7 et 0,9 gramme par litre.

D'autres méthodes utilisent la réduction des sels cuivriques en sels cuivreux par le glucose, telles les techniques de Nelson et Somogyi. Une autre méthode employée est celle de Folin et Wu, par microdosage photométrique :

Après défécation sulfo-tungstique, on estime le pouvoir réducteur du filtrat vis à vis d'un réactif cuivrique, en mesurant l'intensité de la coloration bleue obtenue par addition d'un réactif phosphomolybdique à l'oxydure cuivreux. La valeur moyenne normale fournie par cette méthode est de un gramme par litre.

D'autres méthodes utilisent comme réactif oxydant l'hydroxyde mercurique, maintenu en solution sous la forme de mercuritétraiodure de sodium ( $\text{Hg I}_4$ )  $\text{Na}_2$  : la réaction produite par l'ose va jusqu'au mercure métallique  $\text{Hg}_0$  : Baudouin et Lewin ont élaboré cette méthode, mettant en oeuvre une prise d'essai de un millilitre, et se titrant par volumétrie.

Les méthodes enzymatiques d'appréciation de la glycémie ( par action de la glucose-oxydase ou notatine) sont spécifiques du glucose, et même du  $\beta$ -D-glucose, donc fournissent des valeurs inférieures à celles données par les méthodes purement chimiques. La glycémie "vraie" serait en effet de 0,6 à 0,7 gramme par litre. Cependant il est nécessaire ici encore d'effectuer une défécation préalable pour éliminer les réducteurs autres que le glucose.

Les valeurs normales de la glycémie (en gramme par litre) fournies par les différentes méthodes utilisées sont résumées dans le tableau suivant :



| Méthodes                | valeurs moyennes     |
|-------------------------|----------------------|
| Baudouin - Lewin        | 0,8 - 0,9            |
| Hagedorn - Jensen       | 0,8 - 0,9            |
| Autoanalyseur Technicon | 0,7 - 0,8 (à 1 g /l) |
| Nelson - Somogyi        | 0,8 - 1              |
| Felin - Wu              | 1                    |
| Glucose-oxydase         | 0,6 - 0,7            |

Avant d'interpréter les résultats des glycosuries, il semble souhaitable de faire un bref rappel physiologique de l'excrétion urinaire du glucose.

Chez le sujet normal, pour une glycémie normale, le sucre n'apparaît pas dans l'urine. Le glucose est totalement réabsorbé : sa clearance est nulle.

A partir d'une valeur de la glycémie voisine de 1,80 gramme par litre la glycosurie apparaît : ce taux définit le seuil rénal du glucose : la clearance du glucose s'élève.

Le taux de glucose ultrafiltré croît proportionnellement avec la concentration plasmatique.

La quantité de glucose éliminée dans l'urine croît d'abord moins vite, puis parallèlement à la filtration

La différence entre les deux courbes représente le  $T_m$  ou transfert maximal du glucose qui est de l'ordre de 350 milligrammes par minute et qui est atteint pour une glycémie de l'ordre de 3,50 grammes à 4 grammes par litre.

Avec le glucose, il y a donc une limite dans le travail actif de réabsorption tubulaire.

La clearance du glucose représente la dérivée de la courbe de la glycosurie en fonction de la glycémie.

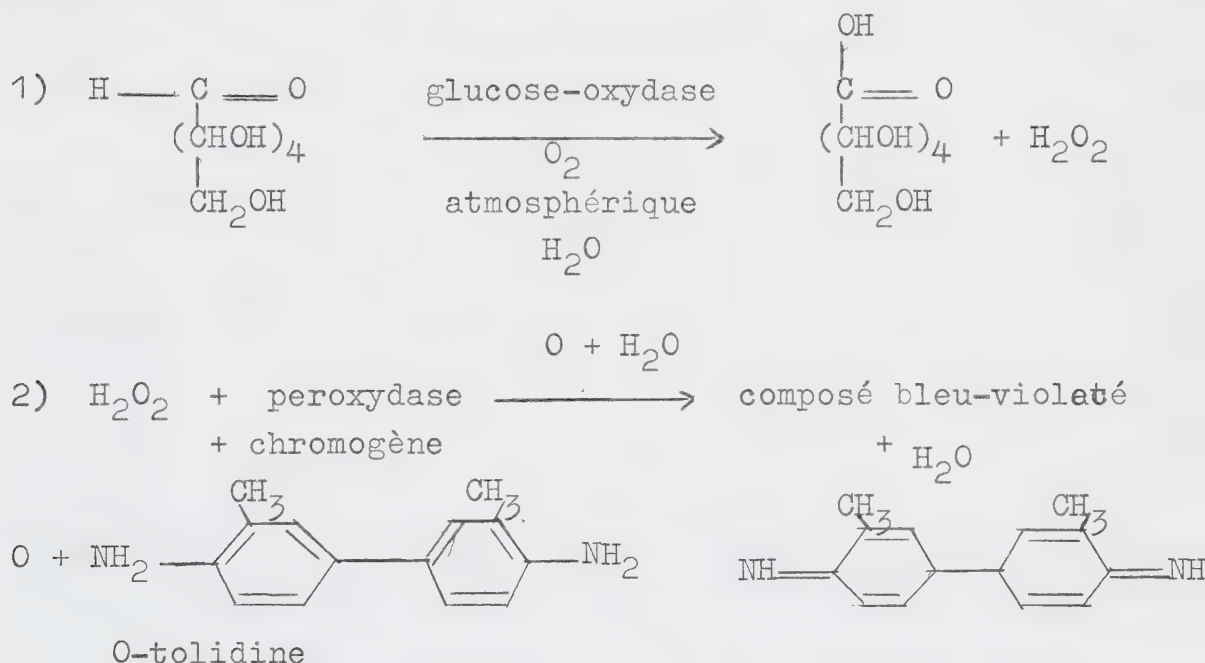
+  
+   +  
+



Dans le service, les glycosuries étaient appréciées à l'aide des réactifs commercialisés sous le nom de clinitest et clinitix. Les bandelettes réactives clinitix constituent une méthode de recherche du glucose simple et rapide. Celle ci repose sur le même principe que la détermination enzymatique de la glycémie par la glucose-oxydase.

La zone réactive de la bandelette est imprégnée d'un mélange tamponné de glucose-oxydase, de peroxydase et d'un chromogène (l'o-tolidine). En présence de glucose-oxydase, l'oxygène de l'air oxyde le glucose, avec formation d'acide gluconique et de peroxyde d'hydrogène.

La peroxydase décompose le peroxyde d'hydrogène et libère l'oxygène actif qui transforme le chromogène en dérivé bleu-violacé, avec formation d'eau. Ces réactions peuvent s'écrire ainsi :



La lecture est simple et rapide, car il suffit de tremper l'extrémité de la bandelette dans l'urine et de l'en retirer aussitôt.

Après trente secondes à une minute, le papier, en présence de glucose, vire du jaune pâle au bleu.



Cette réaction est spécifique du glucose et même du D-glucose. Les autres sucres réducteurs (lactose, galactose, fructose) et certains métabolites de médicaments tels les salicylates ne donnent pas de réaction positive.

La sensibilité de la bandelette permet de déceler des glycosuries de l'ordre de un gramme par litre, à condition que le pH et la température de l'urine soient normaux, et que cette urine ne contienne pas d'inhibiteurs de la réaction, en particulier une concentration en acide ascorbique supérieure à 0,5 gramme par litre. La diminution de la sensibilité de la réaction sous l'influence du tolbutamide ne joue pas ici puisque nos malades recevaient tous du désaglybuzole. Des résultats faussement positifs ne sont obtenus qu'avec les oxydants tels les hypochlorites.

L'emploi de ces bandelettes est limité à déterminer la présence d'une glycosurie dans les échantillons quotidiens. Lorsque la réaction est positive, le dosage est effectué à l'aide des comprimés de clinitest.

Cette méthode est basée sur la réduction des sels cupriques par le glucose. Benedict a mis au point, pour obtenir des résultats plus nets un réactif cuprique modifié, comprenant dans le même comprimé : sulfate de cuivre, hydroxyde de sodium, acide citrique, carbonate de sodium.

La réaction se fait ainsi :

Dans un tube à essais on mesure cinq gouttes d'urine, on ajoute dix gouttes d'eau, et un comprimé réactif. Celui-ci se dissout aussitôt, produisant un dégagement de chaleur permettant l'ébullition spontanée du contenu du tube. Quinze secondes après l'ébullition, on agite le tube et la lecture peut être faite en comparant la teinte obtenue par le milieu avec une gamme colorée fournie avec la boîte de comprimés réactifs : les glycosuries peuvent être ainsi mesurées entre 2,5 et 100 grammes par litre.



Les métabolites des sulfamides hypoglycémiants sont sans action sur la réaction avec le clinitest.

L'emploi successif des bandelèttes clinitix, puis des comprimés clinitest permet une recherche et un dosage rapides du glucose urinaire, en offrant la sécurité d'éliminer l'interférence des principaux inhibiteurs ou métabolites médicamenteux.

La recherche des corps cétoniques dans les urines est effectuée à l'aide de bandelettes, dont la partie réactive est imprégnée de nitroprussiate de sodium, d'acide amino-acétique et de phosphate disodique. Cette méthode, qui est fondée sur celle de Legal, repose sur la réaction colorée que donne le nitroprussiate de sodium en présence de corps cétoniques.

En présence de faible quantité d'acétone dans les urines, on observe un virage de la coloration au bout de quinze secondes. La réaction évolue vers des tons mauves de plus en plus intenses en fonction de la quantité. On peut ainsi déceler des concentrations en acide acétyl-acétique de l'ordre de 0,05 à 0,10 gramme par litre. Seuls l'acide acétyl-acétique et l'acétone donnent une réaction mauve. Le brome sulfone-phtaléine, la phéno-sulfone-phtaléine et la phénolphtaléine donnent une coloration rouge.

La présence de corps cétoniques dans les urines traduit toujours un déséquilibre métabolique, faisant craindre l'apparition d'une poussée d'acido-cétose. Dans ce groupe de malades, en dehors de petits épisodes de surinfection, la cétose ne fut pas notée



# Feuille de surveillance type de nos diabétiques

ENTREE le :

NOM :

PRENOM :

AGE :

| Heure  | Glucose | Acétone | Médicament<br>Hypoglycemiant | Q° Urines | T.A | Rehy<br>drata<br>tion | Trai<br>tem. | Ob<br>se |
|--------|---------|---------|------------------------------|-----------|-----|-----------------------|--------------|----------|
| 8 h    |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| 12 h   |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| 17 h   |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| 20 h   |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| urines |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| ds 24h |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| 8 h    |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| 12 h   |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| 17 h   |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| 20 h   |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| urines |         |         |                              |           |     |                       |              |          |
| ds 24h |         |         |                              |           |     |                       |              |          |

Ces feuilles de surveillance du diabète reflètent l'absence ou la présence de glyco-acétonurie cinq fois par vingt quatre heures.

Tous nos malades ont appris à faire eux-mêmes leurs examens d'urines de façon à pouvoir ultérieurement surveiller leur diabète à la maison.

La lecture de ces feuilles permet très rapidement de situer l'horaire des glycosuries maximales.

Les prescriptions médicamenteuses et la répartition des hydrates de carbone dans le nyctémère sont guidées très facilement



Quand le patient est réputé depuis quelques jours aglycosurique, alors il devient intéressant d'étudier les glycémies trois à quatre fois dans les vingt-quatre heures. Seuls sont réputés équilibrés les diabétiques qui non seulement n'ont plus de glycosurie, mais encore se sont révélés avoir des glycémies "physiologiques" dans tout le nycthémère.

## RESULTATS

Les critères adoptés dans la publication des résultats de diverses expérimentations ne sont pas toujours comparables d'un auteur à l'autre. Aussi l'interprétation en est délicate et l'appréciation d'un bon contrôle du diabète reste subjective.

Les critères d'efficacité du traitement hypoglycémiant oral utilisé dans ce groupe de patients reposent sur :

1) La glyccsurie : elle doit être nulle ou minime (inférieure à 2,5 grammes par litre tout au plus dans un échantillon) parmi les cinq étudiés par vingt-quatre heures.

2) La glycémie : en effectuant plusieurs prélèvements au cours du nycthémère, on a vérifié qu'il existait d'importantes variations entre les chiffres indiquant le dosage du glucose sanguin à jeun, et ceux mesurant la glycémie à différents moments de la journée.

La glycémie fut en effet mesurée sur tous les patients de ce groupe, lorsque les résultats des glycosuries étaient satisfaisants depuis quarante-huit heures.

Les prélèvements avaient lieu à huit heures, onze heures, treize heures trente et dix huit heures.



La glycémie à jeun devait être inférieure à 1,40 grammes par litre, et les échantillons des autres moments de la journée ne devaient pas renfermer plus de 1,80 grammes de glucose par litre.

3) Les corps cétoniques : les urines ne devaient en contenir aucune trace. La cétose ne fut d'ailleurs jamais notée dans ce groupe de malades, en dehors de quelques épisodes de surinfection.

Au total, le bon contrôle du diabète était défini par

- une glycosurie nulle
- une glycémie à jeun inférieure à 1,40 grammes par litre et une glycémie toujours inférieure à 1,80 dans la journée.
- une cétonurie nulle.

Les résultats sont, comme il fallait s'y attendre, variables suivants le critère utilisé.

a) Si l'on ne considère que celui de la glycosurie :

Chez vingt-cinq patients sur trente des résultats satisfaisants sont notés

soit 83,33 % de bons résultats

(observations 1-2-3-5-6-7-8-10-11-12-13-16-17-18-20-21-22-23-24-25-26-28-29-30)

b) Si l'on exige que la glycémie à jeun soit inférieure à 1,40 grammes par litre :

Seulement dix-huit patients sur trente satisfont à cette condition

soit 60 % de bons résultats

(observations 1-2-5-10-13-16-17-18-20-22-23-24-25-26-27-28-29-30)



c) En exigeant que les glycémies quotidiennes soient toujours inférieures à 1,80 grammes par litre, le nombre de patients satisfaisant à ce critère tombe à quinze  
soit 50 % de bons résultats

(observations 1-2-5-10-13-17-20-21-22-23-25-26-27-28-30)

Au départ nous sommes convenus que le diabète était considéré comme bien équilibré sur l'association de ces critères. Seuls quatorze patients satisfont à cette condition nécessaire :

(observations 1-2-5-10-13-17-20-22-23-25-26-27-28-30)

soit 46,66 % de sujets considérés comme parfaitement équilibrés.

Ces résultats confirment donc que l'on ne peut se contenter du contrôle des glycosuries ou de la glycémie à jeun pour juger du bon équilibre d'un diabète.

Nous obtenons ainsi pour notre groupe de patients :

- 14 bons résultats

- 6 résultats moyens

soit 20 résultats satisfaisants pour trente cas, donc 66 %.

Pour dix patients, le résultat du traitement fut insuffisant ou un échec.

Ces résultats insuffisants ont été obtenus pour les patients dont les observations portent les numéros 4-6-7-8-9-11-14-15-19-29

Essayons de dégager les causes de ces échecs qui concernent 33 % des patients de ce groupe.

Comme le montre le tableau récapitulatif des observations, les mauvais résultats surviennent :

- en majorité sur les diabètes connus de longue date (sept nettement découverts il y a plus de cinq ans)



- chez les malades atteints de complications dégénératives importantes  
(observations 4-6-7-8-9-11-14-15-29)
- lorsque l'hérédité diabétique est patente  
(observations 7-14-15-29)
- sur les cas d'obésité majeure, surtout féminine  
(observations 6-7-8-9-11-14-29)
- chez les patients éthyliques ou indisciplinés  
(observations 4-11-19)
- dans un cas d'intolérance médicamenteuse  
(observation 8)

Les facteurs d'échec dans le traitement du diabète métabolique par les sulfamides hypoglycémisants, ou par l'association sulfamides - biguanides, semblent donc être liés :

- aux complications dégénératives très évoluées
- à l'obésité majeure
- à l'ancienneté du diabète
- à une hérédité diabétique patente.

De plus l'insuffisance rénale, autre facteur d'échec, ne permet pas un contrôle satisfaisant du diabète sur les seules glycosuries, celles-ci pouvant être faibles ou nulles malgré des glycémies élevées (ce qui se produit pour les malades étudiés dans les observations 7-9-11-14-15).

Parfois on retrouve aussi une discordance entre glycémie élevée et glycosurie très faible, sans que l'insuffisance rénale soit responsable. L'obésité majeure semble être la cause dans l'observation considérée ici (n°6)

Ces dix malades, au "seuil rénal" élevé, considérés précédemment, se retrouvent dans nos dix cas d'échec.



| N° de<br>l'observation | RESULTATS DES CONTROLES BIOLOGIQUES |        |         |        |         |        |      |        |
|------------------------|-------------------------------------|--------|---------|--------|---------|--------|------|--------|
|                        | 8 h                                 |        | 11 h 30 |        | 13 h 30 |        | 18 h |        |
|                        | sang                                | urines | sang    | urines | sang    | urines | sang | urines |
| 6                      | 1,86                                | 0      | 2,06    | traces |         | 0      | 2,00 | 0      |
| 7                      | 1,81                                | 0      | 2,24    | 0      | 2,01    | 5g/l   | 1,76 | 0      |
| 9                      | 1,92                                | traces | 3,04    | 10g/l  | 2,44    | 7,5g/l | 1,98 | traces |
| 11                     | 1,90                                | 0      | 1,84    | 0      | 2,85    | 0      | 1,60 | 5g/l   |
| 14                     | 1,48                                | 0      | 2,04    | 0      |         | 0      | 2,26 | 0      |
| 15                     | 2,16                                | 0      | 3,20    | traces |         | traces | 2,48 | traces |

Les résultats moyens, qui concernent six des malades de notre groupe (observations 3-12-16-18-21-24) surviennent également.

- sur des sujets porteurs de complications dégénérative importantes : (observations 21 et 24)
- en cas d'hérédité diabétique et d'obésité franche : (observations 3 et 12)
- sur un sujet alcoolique (cirrhose) (observation 16)
- et surtout lorsque la posologie médicamenteuse devait être insuffisante (observations 3-12-16-18-21)
  - par absence de biguanides (n° 3-12-16-21)
  - ou par insuffisance de sulfamide hypoglycémiant : les malades correspondant aux observations 18 et 21 ne recevaient que 250 mg de désaglybuzole par jour.



Les bons résultats concernent quatorze patients sur trente soit quarante-six pour cent  
(observations 1-2-5-10-13-17-20-22-23-25-26-27-28-30)  
Il s'agit presque toujours de diabètes de découverte récente ou de diabètes déjà assez bien équilibrés antérieurement

- par une association sulfamides-biguanides  
(observations 2 et 22)
- par un sulfamide seul  
(observation 27)
- par un biguanide  
(observations 10 et 13)
- deux cas où le traitement avait été interrompu  
(observations 20 et 25)

Ce pourcentage de résultats positifs concorde avec ceux de Marble (Cl. Joslin) qui avait obtenu

- 40 % de bons résultats
- 25 % de résultats moyens

Soit : 65 % de résultats satisfaisants sur un nombre important de diabétiques du type I, traités par une association sulfamides-biguanides.

Beaser, Dérot et d'autres auteurs observent sensiblement les mêmes résultats, avec des critères d'efficacité un peu moins stricts.

Cependant tous s'accordent à reconnaître que les chances de succès sont d'autant plus importantes que le traitement est institué précocement et que les sujets obèses auront un équilibre glycémique plus vite obtenu si l'on ajoute au sulfamide hypoglycémiant un biguanide, et surtout le régime hypocalorique.

D'autre part nous avons remarqué que sur seize des malades de ce groupe (soit 53,33 %) les glycémies les plus élevées de la journée sont les glycémies de onze heures.



C'est pour des raisons de commodités de service que la glycémie a été déterminée entre dix et onze heures. En fait c'est la glycémie quarante-cinq minutes après le petit déjeuner qu'il faudrait considérer.

A l'heure actuelle nous étudions la glycémie de neuf heures trente à dix heures.

(observations 1-2-5-6-7-8-9-12-19-22-24-26-27-28-29-30)

Comme l'ont également observé Collard, Berger et Huber à Bâle, ces variations de la glycémie reflètent une modification de la tolérance au glucose au cours de la journée. Ce fait aurait même été mis en évidence chez les sujets non diabétiques, et ceci quel que soit l'apport alimentaire.

Berger pense que cette sensibilité maximale au glucose dans les premières heures de la matinée, est sous la dépendance de la concentration plasmatique du cortisol. Cette dernière, qui est très élevée au début de la matinée, comme il l'a été démontré chez l'homme et sur l'animal, entraîne un besoin accru en insuline par l'intermédiaire d'une augmentation de la gluconéogenèse et d'une résistance périphérique à l'insuline.

En outre, le jeûne de la nuit entraîne la mobilisation d'une plus grande quantité d'acides gras pour libérer de l'énergie. Cette quantité accrue d'acides gras entraîne une réduction de la transformation du glucose. Aussi l'assimilation d'une même quantité de glucose nécessite davantage d'insuline le matin qu'aux autres moments de la journée.

Le fait que le repas de midi, souvent plus riche en glucides que le petit déjeuner, soit moins hyperglycémiant est tout à fait digne d'intérêt.

Ce phénomène peut être dû :

- à un effet Staub (une deuxième charge en glucose du type de celle employée pour une hyperglycémie orale, et donnée une heure plus tard, élève moins la glycémie que la première.



L'effet Staub traduit l'élévation de l'insulinémie engendrée par la stimulation de glucose.

- à la meilleure composition du repas de midi lequel comprend des aliments (lipides, protéines) qui retardent l'évacuation gastrique.

C'est en fonction de cette nouvelle considération que nous nous efforçons de mettre au point un type de petit déjeuner à dominance lipido-protidique.

Ainsi le besoin accru en insuline, maximum à la fin de la matinée ne peut être qu'insuffisamment satisfait chez le diabétique, et une élévation de la glycémie paraît inévitable à ce moment.

D'autre part, les mêmes auteurs ont observé que les variations de la glycémie, entre les valeurs post-prandiales matinales et celles de l'après-midi, étaient plus importantes chez les malades traités par les dérivés sulfamidés, que chez ceux qui n'étaient traités que par le régime hypoglucidique.

Au contraire, ceux qui étaient traités par les biguanides (ici la metformine) présentaient une différence plus faible entre les valeurs les plus élevées et les plus basses de la glycémie au cours de la journée.

Ces différences de profils glycémiques s'expliquent par les mécanismes d'action différents de ces deux catégories d'agents hypoglycémiants, comme on l'a vu dans un chapitre précédent.

Le pouvoir stimulateur de la sécrétion d'insuline des sulfamides ne s'exerce qu'avec un certain retard, alors que les biguanides entraînent une régulation de la glycémie par ralentissement de la résorption intestinale du glucose.

Ainsi par leur action retard, les sulfamides peuvent entraîner des hypoglycémies l'après-midi ou au cours de la nuit ce qui fut souvent observé avec des dérivés plus puissants de la sulfonylurée (glibenclamide)



| IDENTIFICATION DU MALADE |      |         |        | DIABETE    |                                                                                   | TRAITEMENT PAR DESACLYBUZOLE |                  | CONSTANTES BIOLOGIQUES |                      |                 |             | TOLERANCE   | RESULTATS    |        |              |
|--------------------------|------|---------|--------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------|----------------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|--------|--------------|
| N° de l'observation      | sexe | obésité | âge    | ancienneté | complications                                                                     | traitement antérieur         | dose journalière | association            | glycémies à jeun g/l | glycosuries g/l | avant après | avant après | bons         | moyens | insuffisants |
| 1                        | ♀    | +       | 67 ans | découverte | -infection urinaire<br>-lithiase vésiculaire                                      | 0                            | 500 mg           | 0                      | 2,70                 | 1,18            | 21,10       | 0           | bonne        | +      |              |
| 2                        | ♀    |         | 80 ans | > 5 ans    | -infection urinaire<br>-neoplasie angle colique droit                             | metformine 2 c/j             | 500 mg           | phenformine 1 c/j      | 1,40                 | 1,18            | 2,5         | 0           | bonne        | +      |              |
| 3                        | ♂    | +       | 64 ans | découverte | -rétrécissement aortique orificiel                                                | 0                            | 500 mg           | 0                      | 3,07                 | 1,60            | 12 g        | traces      | bonne        | +      |              |
| 4                        | ♂    | +       | 78 ans | 10 ans     | -infection urinaire<br>-artérite-coronarite<br>-neuropathie<br>-début de rétinite | 0                            | 750 mg           | 0                      |                      | 1,62            |             | 5 g         | diarrhée +++ |        | +            |
| 5                        | ♂    |         | 63 ans | découverte | -coronarite<br>-tachyarythmie complète<br>-néphroangiosclérose                    | 0                            | 750 mg           | phenformine 1 c/j      | 1,87                 | 1,34            | 5 g         | traces      | bonne        | +      |              |



| IDENTIFICATION DU MALADE |      |                      |           | DIABETE         |                                                                                             | TRAITEMENT PAR<br>DESAGLYBUZOLE |                     | CONSTANTES<br>BIOLOGIQUES |                            |                    | TOLERANCE   | RESULTATS                    |                   |
|--------------------------|------|----------------------|-----------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------|-------------|------------------------------|-------------------|
| N.° de<br>l'observation  | sexe | obésité              | âge       | ancienneté      | complications                                                                               | traitement<br>antérieur         | dose<br>journalière | association               | glycémies<br>à jeun<br>g/l | glycosuries<br>g/l |             | bons<br>moyens               | insuffi-<br>sants |
|                          |      |                      |           |                 |                                                                                             |                                 |                     |                           | avant                      | après              |             |                              |                   |
| 6                        | ♀    | +++                  | 66<br>ans | 8<br>ans        | -hypertension artérielle<br>-eczéma surinfecté                                              | carbata-<br>mide<br>3 c/j       | 750 mg              | phenformine<br>2 c/j      | 2,60                       | 1,86 2µg/l         | tra-<br>ces | bonne                        | +                 |
| 7                        | ♀    | +++                  | 72<br>ans | 1<br>an         | -diabète et obésité familiaux<br>-artérite - HTA<br>-arythmie complète<br>-dermite des plis | glybencla-<br>mide              | 750 mg              | phenformine<br>1 c/j      | 1,81                       | tra-<br>ces        | bonne       |                              | +                 |
| 8                        | ♀    | ++                   | 62<br>ans | décou-<br>verte | -coronarite                                                                                 | 0                               | 250 mg              | 0                         | 1,94                       | 1,52               | 5 g         | érythescence<br>paroxystique | +                 |
| 9                        | ♀    | ++                   | 78<br>ans | > 20<br>ans     | -néphroangiosclérose<br>- HTA- bloc auriculo-<br>ventriculaire                              | chlorpro-<br>pamide<br>1 c/j    | 500 mg              | 0                         |                            | 1,92               | 5 g         | bonne                        | +                 |
| 10                       | ♀    | métaplé-<br>thorique | 57<br>ans | 2<br>ans        | -artérite des mem-<br>bres inférieurs<br>-infarctus posté-<br>rieur<br>-infection urinaire  | metformine<br>6 c/j             | 500 mg              | metformine<br>4 c/j       | 1,28                       | 1,12               | 0           | bonne                        | +                 |



| IDENTIFICATION DU MALADE |      |         |        | DIABETE    |                                                                                                |                      | TRAITEMENT PAR DESAGLYBUZOLE |                   | CONSTANTES BIOLOGIQUES    |             |                      |                   | TOLERANCE            | RESULTATS |        |              |
|--------------------------|------|---------|--------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------|-------------|----------------------|-------------------|----------------------|-----------|--------|--------------|
| N° de l'observation      | sexe | obésité | âge    | ancienneté | complications                                                                                  | traitement antérieur | dose journalière             | association       | glycémies à jeun<br>à l'1 | avant après | avant après          | glycosuries à l'1 |                      | bons      | moyens | insuffisants |
| 11                       | ♂    | ++      | 70 ans | 10 ans     | -artérite<br>-coronarite<br>-goutte                                                            | sulfamides multiples | 500 mg                       | 0                 |                           | 1,90        |                      |                   | bonne                |           |        | +            |
| 12                       | ♀    | +       | 46 ans | découverte | -hérédité - diabète maternel<br>-acné de la face                                               | 0                    | 500 mg                       |                   |                           | 1,56        |                      | 0                 | bonne                |           | +      |              |
| 13                       | ♂    | ++      | 51 ans | 4 ans      | - HTA - pléthore<br>-diabète instable                                                          | phenformine          | 250 mg                       | phenformine 1 c/j | 1,92                      | 1,10        | 50g/l + acéto-<br>ne | 0                 | bonne                | +         |        |              |
| 14                       | ♂    | ++      | 73 ans | 13 ans     | -hérédité diabétique<br>-sclérose vasculaire<br>-asthme surinfecté                             | Glybutamide          | 500 mg                       | phenformine 2 c/j |                           | 1,48        |                      | 0                 | bonne                |           |        | +            |
| 15                       | ♀    | +       | 60 ans | 10 ans     | -hérédité diabétique<br>-néphrite intersti-<br>tielle chronique<br>-ulcère de jambe surinfecté | sulfamides multiples | 500 mg puis insuline         | 0                 |                           | 2,16        |                      | 5 g traces        | hématurie au décours |           |        | +            |



| IDENTIFICATION DU MALADE |        |             |           | DIABETE                  |                                                                                          |                                                      | TRAITEMENT PAR<br>DEGLYBUZOLE |                      | CONSTANTES<br>BIOLOGIQUES  |       |                    |       | TOLERANCE | RESULTATS |                                   |                                   |
|--------------------------|--------|-------------|-----------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------------|-------|--------------------|-------|-----------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| N° de<br>l'observation   | sexe   | obésité     | âge       | ancien-<br>neté          | complications                                                                            | traitement<br>antérieur                              | dose<br>journalière           | association          | glycémies<br>à jeun<br>g/l |       | glycosuries<br>g/l |       |           | bons      | moyens                            | insuffi-<br>sants                 |
|                          |        |             |           |                          |                                                                                          |                                                      |                               |                      | avant                      | après | avant              | après |           |           |                                   |                                   |
| 16                       | ♂      | +           | 53<br>ans | décou-<br>verte          | -cirrhose<br>-infection pulmonai-<br>re                                                  | 0                                                    | 500 mg                        | 0                    | 6,00                       | 0,02  | 5 g                | 0     | bonne     |           | +                                 |                                   |
| 17                       | ♀<br>+ | métabolique | 78<br>ans | décou-<br>verte          | - HTA<br>-infection urinaire                                                             |                                                      | 500<br>puis<br>250 mg         | 0                    | 6,89                       | 0,98  | 10 g               | 0     | bonne     | +         |                                   |                                   |
| 18                       | ♂      | ++          | 37<br>ans | 3<br>ans                 | 0                                                                                        | phenformine<br>1 c/3                                 | 250 mg                        | phenformine<br>1 c/3 | 1,54                       | 1,24  | 2,5                | 0     | bonne     |           | +<br>meilleu-<br>re avec<br>500mg |                                   |
| 19                       | ♂      | +           | 60<br>ans | plus-<br>ieurs<br>années | -cirrhose<br>-arythmie complète<br>-surinfection pul-<br>monaire                         | 0                                                    | 250 mg                        | 0                    |                            | 0,60  | 100 g              | 10g   | bonne     |           |                                   | +<br>dose in-<br>suffisan-<br>te) |
| 20                       | ♀      | métabolique | 75<br>ans | 3<br>ans                 | -artérite des mem-<br>bres inférieurs<br>- HTA - HVG<br>-syndrome vertébro-<br>basilaire | sulfamides<br>multiples<br>arrêt<br>depuis<br>5 mois | 250 mg                        | 0                    | 1,12                       | 0,95  | tra-<br>ces        | 0     | bonne     | +         |                                   |                                   |



| IDENTIFICATION DU MALADE |      |         |        |            | DIABETE                                                                              |                           |                  | TRAITEMENT PAR DESAGLYBUZOLE |                      | CONSTANTES BIOLOGIQUES |         |         |       | TOLERANCE       | RESULTATS |        |              |
|--------------------------|------|---------|--------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|------------------------------|----------------------|------------------------|---------|---------|-------|-----------------|-----------|--------|--------------|
| N° de l'observation      | sexe | obésité | âge    | ancienneté | complications                                                                        | traitement antérieur      | dose journalière | association                  | glycémies à jeun g/l | avant                  | après   | avant   | après | glycosuries g/l | bons      | moyens | insuffisants |
| 21                       | ♂    |         | 74 ans | 20 ans     | -hémiplegie cérébraleuse<br>-artérite des membres inférieurs<br>-rétinite diabétique | glybutamide 1 c/j         | 250 mg           | 0                            | 2,05                 | 1,52                   | tra-ces | 0       | bonne | +               |           |        |              |
| 22                       | ♀    |         | 53 ans | 2 ans      | -diabète familial<br>-infection urinaire<br>-début de rétinite                       | tolbutamide + phenformine | 750 mg           | metformine 2 c/j             | 3,32                 | 1,00                   | 100g    | tra-ces | bonne | +               |           |        |              |
| 23                       | ♀    | ++      | 63 ans | 1 an       | - HTA<br>-bloc auriculoventriculaire<br>-suppuration mammaire                        | phenformine + metformine  | 250 mg           | 0                            | 1,50                 | 1,28                   | 2,5     | tra-ces | bonne | +               |           |        |              |
| 24                       | ♀    |         | 62 ans | 4 ans      | -artérite des membres inférieurs<br>-coronarite<br>-infection urinaire               | 0                         | 750 mg           | metformine 2 c/j             | 2,68                 | 1,29                   | 10g     | 0       | bonne | +               |           |        |              |



| IDENTIFICATION DU MALADE |      |             |        | DIABETE    |                                                                                            | TRAITEMENT PAR DESAGLYBUZOLE            |                  |                   |                      | CONSTANTES BIOLOGIQUES |       |       |        | TOLERANCE | RESULTATS |        |              |
|--------------------------|------|-------------|--------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|-------------------|----------------------|------------------------|-------|-------|--------|-----------|-----------|--------|--------------|
| N° de l'observation      | sexe | obésité     | âge    | ancienneté | complications                                                                              | traitement antérieur                    | dose journalière | association       | glycémies à jeun g/l | avant                  | après | avant | après  |           | bons      | moyens | insuffisants |
| 25                       | ♂    | +           | 75 ans | 4 ans      | -ascite éthylique<br>-artérite des membres inférieurs conduisant à l'amputation bilatérale | glybutamide                             | 750 mg           | metformine 3 c/j  | 0,95                 |                        |       |       | 0      | bonne     | +         |        |              |
| 26                       | ♂    | +           | 68 ans | découverte | -infarctus du myocarde<br>-infection urinaire                                              | 0                                       | 500 mg           | 0                 | 1,74                 | 1,26                   |       | 23g   | 0      | bonne     | +         |        |              |
| 27                       | ♂    | métabolique | 60 ans | 2 ans      | -balanite                                                                                  | tolbutamide 1,5g/j                      | 500 mg           | 0                 | 1,80                 | 1,12                   |       |       | traces | bonne     | +         |        |              |
| 28                       | ♂    | ++          | 46 ans | 3 mois     | -arythmie complète<br>-HTA - HVG<br>-artérite bilatérale                                   | 0                                       | 750 mg           | phenformine 2 c/j | 2,50                 | 0,83                   |       | 12,5  | 0      | bonne     | +         |        |              |
| 29                       | ♀    | +           | 58 ans | 8 ans      | -diabète familial<br>-rétinite<br>-neuropathie                                             | sulfamides multiples arrêt depuis 2 ans | 750 mg           | 0                 |                      | 1,55                   |       | 37,5  | traces | bonne     |           |        | +            |
| 30                       | ♂    | +           | 47 ans | 6 mois     | 0                                                                                          | glybutamide 2 c/j puis 0                | 500 mg           | phenformine 1 c/j | 1,98                 | 1,02                   |       | 20g   | 0      | bonne     | +         |        |              |



- C H A P I T R E V -

PLACE DE LA SULFAMIDOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU  
DIABETE



## PLACE DE LA SULFAMIDOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE

La sulfamidothérapie du diabète est l'objet de critique très vives à l'heure actuelle.

Ces critiques sont essentiellement dérivées des travaux récents de l'U.G.D.P. (University Group Diabetes Program). La parution de ces travaux a jeté le trouble dans l'esprit de tous les diabétologues.

Il n'est pas inutile de rappeler la substance de ces travaux. Les responsables de douze unités de diabétologie ont étudiés le devenir de 1027 diabétiques considérés comme non insulino-dépendants. Ceux-ci avaient été "admis" entre 1961 et 1966, répartis en cinq groupes de grandeur équivalente, et traités respectivement par le régime seul, le tolbutamide, un biguanide : le DBI, l'insuline à dose fixe, et l'insuline à dose ajustée.

La fidélité des patients fut satisfaisante puisque 823 sur 1027 pris au départ furent étudiés pendant neuf années consécutives. La composition des groupes de départ fut randomisée et les méthodes d'examen, les critères de définition, la conduite de l'expérience furent standardisés.

Ce travail approfondi semble faire apparaître un fait inattendu. Sur les 89 décès enregistrés pour les 823 patients suivis, on enregistre :

- 10,2 % de mortalité dans le groupe traité par un placebo
- 14,7 % de mortalité dans le groupe traité par le tolbutamide
- 9,5 % de mortalité dans le groupe traité par l'insuline à dose fixe
- 8,8 % de mortalité dans le groupe traité par l'insuline à dose variable



Il semble donc que l'association régime et tolbutamide ne prolonge pas davantage l'espérance de vie que le régime seul. De plus la courbe des décès de cause cardio-vasculaire dans le groupe traité à la tolbutamide a commencé à se détacher nettement des courbes de mortalité des autres groupes, à partir de la cinquième année de traitement.

Le pourcentage de décès de cause cardio-vasculaire est en effet de :

|        |        |                                                      |   |                              |
|--------|--------|------------------------------------------------------|---|------------------------------|
|        | 12,7 % | pour le groupe traité à la tolbutamide               |   |                              |
| contre | 4,9 %  | "                                                    | " | " par un placebo             |
|        | 6,2 %  | "                                                    | " | " par l'insuline à dose fixe |
|        | 5,9 %  | pour le groupe traité par l'insuline à dose variable |   |                              |

Le travail réalisé par les diabétologues américains est impressionnant, autant par son ampleur que par sa précision. Ses conclusions défavorables à la sulfamidothérapie ne laissent pas d'être un peu déprimantes.

L'accueil réservé aux travaux remarquables de l'U.G.D.P. est cependant très divers.

Les diabétologues européens, en particulier le Professeur J. PIRART (Bruxelles), ont discuté la thèse de leurs collègues américains, car ils ont eu le sentiment que les observations de l'U.G.D.P. ne correspondaient pas à leur expérience personnelle.

Les données apportées par CONSTAM (Zurich) résumant sa statistique personnelle, sont plus encourageantes.

En exprimant en pourcentage la fréquence des accidents cardiaques, il obtient :

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| - avec le régime seul         | 47 % |
| - régime et sulfamidothérapie | 41 % |



- régime et insuline < 30 unités      39 %
- régime et insuline > 30 unités      31 %
- diabète mineur      20 %

PIRART fait plusieurs critiques aux travaux de l'U.G.D.P.

Il aurait aimé savoir :

- combien de patients avaient changé de traitement initial
- comment avaient évalué les poids corporels
- quelle avait été l'évolution glycémique des cas décédés, comparée à celle des survivants dans chaque groupe de traitement.
- combien de patients avaient été traités par une dose "symbolique" d'insuline
- si la répartition de l'apport glucidique alimentaire était standardisé.

Il regrette :

- qu'il n'y ait pas eu de groupe recevant les hypoglycémifiants oraux à dose ajustée : quel que soit le poids corporel ou le niveau des glycémies, la dose de tolbutamide était immuable (à 1,5 g/jour).
- qu'il n'y ait pas eu de groupe recevant une piqûre fictive d'insuline
- que tous les patients étudiés aient été considérés comme non insulino-dépendants après une courte période d'épreuve au régime seul.
- que les ajustements de la dose d'insuline (dans le groupe traité par des doses variables d'insuline) n'aient eu lieu plus fréquemment.
- que la composition raciale de l'étude (majorité de noirs) ait été particulière.
- surtout que l'on n'ait pas tenu compte des glycémies faites à d'autres moments de la journée, dans les heures qui suivaient les repas normaux.



Cet argument rejoint tout à fait le but de notre étude.

Il aurait fallu éviter :

- qu'un grand nombre de sujets très peu diabétiques soit inclus dans l'étude.

L'introduction de ces cas limites a pu entraîner en effet un surdosage en tolbutamide avec ses deux conséquences : l'hypoglycémie et l'engraissement.

- que l'obésité soit présente au départ plus fréquemment dans le groupe tolbutamide que dans le groupe placebo. Ce petit handicap de l'embonpoint s'ajoutait en effet aux anomalies d'une part cardio-vasculaires, d'autre part de la glycémie à jeun, déjà plus fréquentes dans ce groupe.

- l'absence délibérée d'ajustement des doses d'hypoglycémisants aux résultats biologiques, ce qui a probablement abouti à une remontée des glycémies. Cela signifierait qu'une proportion appréciable de patients ait eu un traitement inefficace pendant une notable partie de la durée d'observation.

- que la prise de la médication hypoglycémisante soit irrégulière.

Après avoir développé ces arguments, PIRART conclut que le taux de mortalité cardio-vasculaire est un paramètre peu sensible de la maladie diabétique de l'âge mûr, et demeure favorable à l'usage des sulfamides.

Pour notre part nous sommes enclins à la lumière de notre modeste expérience personnelle à suggérer les réflexions suivantes :

1) Certainement nombreux sont les diabétiques qui croient se traiter convenablement du moment qu'ils prennent quotidien-  
nement un sulfamide antidiabétique.

Or un (sulfamide antidiabétique sans aucun régime, constitue pour nous un traitement illusoire.



2) Certainement nombreux sont les diabétiques qui croient leur diabète bien équilibré parce que leur glycémie matinale est inférieure à 1,40 g.

En fait la plupart des sujets qui surveillent, et à de longs intervalles, leur diabète sur ce seul critère sont des sujets dont le diabète échappe à tout contrôle véritable.

3) Nombreux sont les diabétiques qui sont aglycosuriques et qui ont des glycémies très hautes. Le défaut de concordance glycémie / glycosurie s'explique de par une insuffisance rénale mais peut exister indépendamment de toute atteinte rénale patente.

4) En fait ne peuvent être considérés équilibrés que les diabétiques

- qui n'ont pas de glycosurie
- dont la glycémie matinale est inférieure à 1,40
- dont la glycémie de 9 h 30 - 10 h reste physiologique ( $< 1,80$ ), et c'est sans doute ce dosage sanguin qui a le plus d'importance pour le contrôle du diabète.

Or notre étude montre que 14 patients seuls sur 30 satisfont à tous ces critères.

Nous serions enclins à penser que pour apprécier la valeur de la sulfamidothérapie antidiabétique il faudrait limiter les études éventuelles portant sur le devenir des patients à ces seuls sujets. Les autres prennent une médication mais ne sont pas authentiquement traités.

#### Intérêt d'obtenir des glycémies physiologiques

Bien sûr on peut se demander si obtenir des glycémies physiologiques constitue la "guérison" du diabète ou bien s'il s'agit d'une pure satisfaction de l'esprit, les complications dégénératives se produisant indépendamment de la remise en ordre de l'équilibre glycémique.



Rappelons brièvement les grandes théories actuelles expliquant la genèse des complications dégénératives.

Pour LUKENS le niveau des glycémies ne paraît pas suffisant pour expliquer l'apparition des complications dégénératives WINEGRAD et DE PRATTI par leurs travaux sur les rats diabétiques semblent confirmer cette hypothèse d'une possible perturbation du métabolisme des hydrates de carbone, indépendante des glycémies.

Les résultats des expériences sur l'animal sont retrouvés chez l'homme.

WINEGRAD a dosé dans le sérum de ses patients un intermédiaire de la voie de l'acide glycuronique, le L-xylulose, et a trouvé des valeurs nettement plus élevées chez les patients diabétiques que les sujets sains.

Le taux de L-xylulose sanguin décroît rapidement après une injection intraveineuse d'insuline.

A la lumière de ces travaux LUKENS suggère avec LAWRENCE que l'insuline rapide assure un bon contrôle des trois métabolismes essentiels indépendamment des variations des glycémies. Ces auteurs vont même plus loin : en augmentant la fréquence des hypoglycémies chez les sujets diabétiques, on pourrait empêcher ou retarder l'apparition des complications dégénératives.

SPIRO a montré qu'en l'absence d'insuline chez les rats alloxanisés le glucose est transformé par le foie en glucosamine (qui est l'un des constituants hydrocarbonés des glycoprotéines).

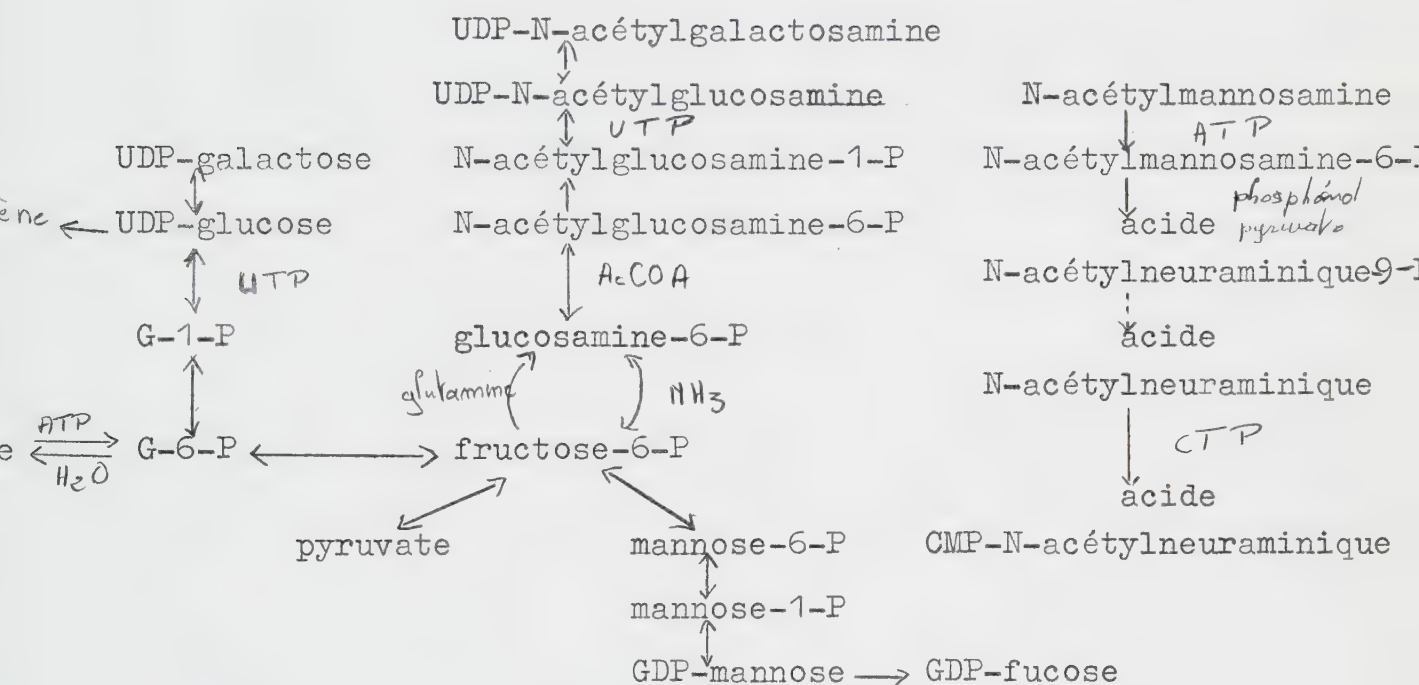
La synthèse du glycogène dépend de la glycoquinase, qui nécessite l'insuline, alors que la transformation du glucose en hexosamine met en jeu une hexokinase qui n'a pas besoin de l'insuline pour agir.



Donc pour SPIRO, en cas de carence en insuline, la molécule de glucose peut être shuntée des voies insulino-dépendantes (glycolyse, liposynthèse, glycogénogénèse) vers celles qui sont insulino-indépendantes.

En présence de glycémies élevées, comme dans le diabète humain, on peut penser qu'il résulterait une synthèse accrue des amino-sucres donc des glycoprotéines, par les cellules actives dans la synthèse des protéines.

De telles cellules pourraient être les cellules endothéliales du glomérule dont on pense qu'elles sont responsables de la formation de la membrane basale.



Biosynthèse du glycogène et des monosaccharides constitutants des protéines (SPIRO)



Dans l'état actuel des connaissances nous espérons, sans en avoir la preuve qu'en obtenant un équilibre glycémique "physiologique" nous abritons le devenir de nos patients.

Seul l'avenir dira si cette vue est féconde, mais c'est dans cette optique qu'il faut situer la place attribuable en 1972 aux sulfamides antidiabétiques.

L'étonnante expérience fournie par les patients de CHABANNIER (patients dont la glycémie fut maintenue "physiologique" par de multiples injections d'insuline et demeurant indemne de complications) fait naître un réel espoir.

Telles sont les raisons pour lesquels le contrôle pluriquotidien de la glycémie (avec surtout la glycémie de 9 h 30 - 10 h) nous est apparu de très grande importance.



## B I B L I O G R A P H I E

-----

- 1 - BAGDADE J.D., PORTE D., BIERMAN E.L., SEATTLE  
The interaction of diabetes and obesity on the regulation  
of fat mobilization in man  
Diabetes, Nov. 1969, 18, n° 11, 759-772
- 2 - BATTAGLIA H., NIGAM A., GUBERNICK I.  
Action hypoglycémiante des sulfamides hypoglycémiants et  
phosphorylase hépatique  
Diabetes, Juin 1968, 17, Suppl. 1, 316
- 3 - BEASER S.B., MACCHI I.A.  
Therapeutic value of hypoglycemic sulfonylureas, clinical  
application for the prevention of diabetes. Experimental basis  
Diabetes, 1967, ICS 172, 741-742
- 4 - BEASER S.B.  
Therapeutic values of biguanides. Clinical results  
Diabetes, 1967, ICS 172, 764-767
- 5 - BELIN M.J.  
Etude clinique d'un sulfamide hypoglycémiant, le 1324 A.N.  
Lyon médical, 25/2/1968, 679-682
- 6 - BOUR H.  
Indications thérapeutiques en diabétologie  
Immex, Avril 1969, 459-476
- 7 - CAMBIER J., MASSON M. et CHAINICITHA  
Les neuropathies diabétiques  
Revue du Prat., Tome XVIII, n° 27 bis, 25/10/1968, 4085-4098
- 8 - CANIVET J., DEUIL, ESCHWEGE E., HAZARD J., LUBETZKI J., TCHOBROU-  
SKY G. et VALLERON A.  
Table ronde : Les antidiabétiques oraux jouent-ils un rôle  
dans la mortalité cardio-vasculaire du diabète  
Presse médicale, 79, n° 53, 11/12/1971, 2437-2444



9 - CHIMENES H.

Prescription du régime à un diabétique  
Vie médicale, 22, Juin 1970/2, 3233-3238

10 - CHIMENES H.

Evolution du poids des diabétiques traités par sulfamido-  
thérapie  
La vie médicale - Actualités thérapeutiques, Oct. 1970/3,  
36 - 42

11 - COLLARD F.R., BERGER W. et HUBER F.

Variations journalières de la tolérance au glucose dans le  
diabète sénile, traité par le régime seul ou par le régime  
associé aux antidiabétiques oraux  
Méd. et Hygiène, n° 931, 30/9/1970, 1376 - 1380

12 - DEBRY G., ANDRE J.M., LAURENT J.

Etude clinique d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant dérivé  
du thiadiazole, le 1324 A.N., chez 85 diabétiques  
Annales médicales de Nancy, 1969, 8, 223-224

13 - DEROT M.

Formes fondamentales et évolution générale du diabète sucré  
Diabète et maladies de la nutrition, p 159 - 161

14 - DEROT M.

Où commence le diabète sucré  
J.D. Hôtel Dieu, 1968, 407 - 412

15 DEROT M., PIGNARD P. et RATHERY M.

Les biguanides antidiabétiques  
J.D. Hôtel DIEU, 1969, 387 - 394

16 - DEROT M., RATHERY H. et RATHERY M.

La place des biguanides dans le traitement du diabète  
Thérapeutique, 1970, 46, n° 2, 167 - 169



17 - DEROT M.

Treatment of diabetes by a sulfonylureo-biguanide association  
Diabetes, 1967, ICS 172, 778 - 780

18 - DEROT M. et TCHOBROUTSKY G.

L'alimentation des diabétiques  
J.D. Hôtel Dieu, 1970, 307 - 330

19 - DEROT M., DEUIL R., TCHOBROUTSKY G., TUTIN M.

Diabète : une thérapeutique qui s'efforce d'imiter la nature  
C.M., 17/10/1970, 92-42, p 7542 - 7547

20 - DEUIL R.

La redécouverte de l'insuline ordinaire  
La Presse médicale, 7/1/1967, n° 1, 27 - 28

21 - DEUIL R.

Rétinite diabétique et insulinothérapie  
Presse médicale, 14/1/1970, 78, n° 8, 369 - 372

22 - DORF G. et BOUR H.

Les troubles de la glycorégulation au cours de l'obésité  
Obésité et diabète  
Immex, Avril 1969, 449 - 456

23 - DUPREY J.

Examen d'un diabétique  
Revue de médecine, Mai 1968, 829 - 842

24 - FABIANI P.

Glycémie et corps réducteurs de l'urine  
Revue du Prat., Tome XBIII , n° 27 bis, 25/10/1968, 3963-3973

25 - FAGERBERG S.E.

Diabetic neuropathy  
Acta. Med. Scand., 1959, 164, suppl. 345



- 26 - FELDMAN J.M., LEOVITZ H.E., DURHAM  
Appraisal of the extrapancreatic actions of sulfonylureas  
Archives of internal medicine, Mars, 1969, 123, 314 - 322
- 27 - FELIX H.  
Le traitement des états diabétiques  
Cahiers Méd. Lyonnais, 44, n° 18, 30/6/1968, 1879 - 1920
- 28 - JERSILD M.  
Cycles nyctéméraux et glycémies post-prandiales des diabétiques  
J.D. Hôtel Dieu, 1968, 305 - 318
- 29 - LACHIEZE - REY EL  
Les complications du diabète sucré  
Cahiers Méd. Lyonnais, 1968, 44, n° 17, 1811 - 1831
- 30 - LAWRENCE R.D.  
Treatment of 90 severe diabetics with soluble insulin for  
20 - 40 years. Effect of diabetic control on complications  
British Medical Journal, 28/12/1963, 1624 - 1625
- 31 - LENG-LEVY J., AUBERTIN J., LENG B., MARION J., MAGENDIE P. et  
NOGUE F.  
Le désaglybuzole dans le traitement oral du diabète  
Bordeaux Médical, n° 9, Sept. 1969, 1927 - 1932
- 32 - LOUBATIERES A.  
Evolution dans le domaine de la diabétologie  
J.D. Hôtel Dieu, 1969, 7 - 20
- 33 - LUBETZKY J. et DUPREY J.  
Enregistrement continu de la glycémie  
Revue du Prat., Tome XVIII, n° 27 bis, 25/10/1968, 4086-4098



34 - LUBETZKI J.

Réflexions sur l'angiopathie diabétique

Nouvelle Presse médicale, 11/3/1972, 1, n° 11?, 715-718

35 - LUKENS F.D.W.

The rediscovery of regular insulin

The new England Journal of Medicine, 272, n°3, 21/1/1965

130 - 137

36 - LUKENS F.D., FRANKLIN

Long-term diabetes without vascular disease

The Medical Clinics of North America, Sept, 1966, 50, n° 5,

1385 - 1391

37 - MARBLE A.

Sulfonylurea compounds in the treatment of diabetes

Diabetes, 1967, ICS 172, 722 - 725

38 - MEHNERT H.

Experience with hypoglycaemic sulphonamides

Diabetes, 1967, ICS 172, 730 - 731

39 - MEHNERT H.

Clinical results of combined therapy of diabetes with

biguanides and sulfonylureas

Diabetes, 1967, ICS 172, 772 - 775

40 - MIROUZE J. et MARY P.

Angiopathie diabétique

Revue du Prat., Tome XVIII, n° 26, 11/10/1968, 3735 - 3746

41 - OFFRET G.

Les manifestations oculaires du diabète. Problèmes actuels

J.D. Hôtel Dieu, 1967, 163 - 166



42 - OTTO H.

Twelve years of oral diabetic therapy  
Diabetes, 1967, ICS 172, 726 - 729

43 - PERRAULT M. et KLOTZ B.

Les grands syndrômes diabétiques  
Sem. Hop. Paris, 8/11/1965, 2643 - 2650

44 - PERRAULT M. et KLOTZ B.

Les médications antidiabétiques  
Sem. Hop. Paris, 8/11/1965, 2652 - 2659

45 - PIRART J.

L'affaire de l'U.G.D.P.  
Le tolbutamide et la phenformine au banc des accusés  
Nouvelle Presse Médicale, 29/1/1972, 1, n°5, 325 - 328

46 - PLAUCHU M., CHAPUY P., MALLURET J., BUSSY L.

Efficacité d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant, le  
1324 A.N. dans le traitement oral du diabète  
Lyon Médical, 25/2/1968, 669 - 676

47 - PLAUCHU M., MALLURET J., GLEIZE J.

La surveillance clinique et biologique du diabète sucré de  
l'adulte  
Cahiers Méd. Lyonnais, 1968, 44, 17, 1787 - 1808

48 - RATHERY M.

Un nouveau sulfamide hypoglycémiant dérivé du sulfanybyl-  
thiadiazole  
C.M. de France, Tome 75, n° 25, 15/10/1968, 4862 - 4870

49 - ROBERT L. et ROBERT B.

Régulation et biosynthèse des glycoprotéines de la membrane  
basale et de la paroi artérielle  
J.D. Hôtel Dieu, 1970, 203 - 216



50 - ROMANI J.D.

Etude comparative des traitements oraux du diabète  
Sem. des Hôpitaux, 45° A, n° 25, 26/5/1969, 1768-1776

51 - SOUFIR E,

La membrane basale diabétique  
Thèse doctorat, Faculté Méd. Paris, 2 juin 1969

52 - SPIRO R.G.

Glycoproteins and diabetes  
Diabetes, 42, n° 3, Mai - Juin 1963

53 - SPIRO R.G.

The structure of the disaccharide unit of the renal glomerular basement membrane  
Journal of Biological Chemistry, 242, n° 20, 25/10/1967, 4813 - 4823

54 - SPIRO R.G.

Studies on the renal glomerular basement membrane  
Journal of Biological Chemistry, 242, n° 8, 25/4/1967, 1915 - 1922

55 - TUTIN M. et TCHOBRUTSKY G.

Pour un traitement plus physiologique du diabète sucré  
La Presse médicale 20/6/1970

56 - U.G.D.P. (University Group Diabetes Program)

A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes

57 - VAGUE J., VAGUE P., JAQUET PH., GEROLAMI G.

Action de la phenformine instantanée-retard, seule ou associée chez cinquante diabétiques hospitalisés  
Marseille Médical, 103 A, n° 4, 1966



58 - VAGUE P., JAQUET Ph., et VAGUE J.

Perte de poids chez l'obèse et insulino-sécrétion  
J.D. Hôtel Dieu, 1969, 277 - 286

59 - VAGUE Ph., JAQUET Ph.

L'insuline plasmatique dans les obésités  
Vie Médicale, 38, Nov. 1969/4, 4821 - 4832

60 - VALLA A., VERWAERDE J.C.

Essai thérapeutique d'un sulfamide antidiabétique dérivé  
du thiadiazole, le 1324 A.N  
Ouest Médical n° 20, 25/10/1969

61 - ZECH P. et TRAEGER J.

Complications rénales du diabète sucré  
Revue du Prat., Tome XVIII, n° 26, 11/10/1968, 3749-3766



VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université de CAEN,





